

FACULTÉ DE MÉDECINE DE STRASBOURG

Année 1968

No 19

THESE

PRÉSENTÉE POUR LE DOCTORAT EN MÉDECINE

PAR

THOMANN Paul

né le 28 août 1941 à Strasbourg (Bas-Rhin)

Eléments du diagnostic et formes cliniques
de la maladie de Waldenström.

Président: Mr H. METZGER, Professeur.

FACULTÉ DE MÉDECINE DE STRASBOURG

Année 1968

No 19

THESE

PRÉSENTÉE POUR LE DOCTORAT EN MÉDECINE

PAR

THOMANN Paul

né le 28 aout 1941 à Strasbourg (Bas-Rhin)

**Eléments du diagnostic et formes cliniques
de la maladie de Waldenström.**

Président: Mr H. METZGER, Professeur.

F A C U L T E D E M E D E C I N E D E S T R A S B O U R G

Doyen	MM. CLAVERT Jean
Doyens honoraires	CALLOT Jacques
	FONTAINE René
Assesseur	CALLOT Jacques.

PROFESSEURS TITULAIRES

MM. ARON Claude	Histologie
BASSET André	Clinique Dermatologique
BUCK Paul	Chirurgie Infantile
CALLOT Jacques	Parasitologie et de Pathologie tropicale
CHAMBRON Jacques	Physique Biologique
CHAUMONT André	Médecine Légale et Sociale
CLAVERT Jean	Embryologie et Morphologie expérimentale
FONTAINE René	Clinique Chirurgicale A
GANDAR Robert	Clinique Gynécologique et Obstétricale 1
GREINER Georges	Clinique Oto-Rhino-Laryngologique
GROS Charles	Electro-radiologie
JUNG Adolphe	Chaire de Pathologie et Clinique Séméiologique Chirurgicales.
KAMMERER Théophile	Clinique Psychiatrique
KAYSER Charles	Physiologie
KLEIN Marc	Biologie Médicale
KORITKE Jean-Georges	Anatomie Normale
LE GAL Yvon	Anatomie Pathologique
MANDEL Paul	Chimie Biologique
METZ Bernard	Physiologie Appliquée
METZGER Henri	Thérapeutique
MINCK Raymond	Chaire de Bactériologie, Virologie et Immunologie Générale.
MULLER Pierre	Clinique Gynécologique et Obstétricale 2
NORDMANN Jean	Clinique Ophtalmologique
OUDET Pierre	Pneumo-Phtisiologie
SACREZ Robert	Pédiatrie et Puériculture
SCHWARTZ Jean	Pharmacologie et Médecine expérimentale
STAHL Jules	Clinique Médicale B
STEPHAN Frédéric	Pathologie expérimentale
THIEBAUT François	Clinique Neurologique
VEDRINE Jean	Stomatologie
WAITZ Robert	Hématologie
WARTER Julien	Clinique Médicale A
WEISS Alfred	Clinique Chirurgicale B
N...	Hydrologie
N...	Hygiène.



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41553609_0002

PROFESSEURS A TITRE PERSONNEL

MM. BRONNER Albert	Clinique Ophtalmologique
KARLI Pierre	Biologie Médicale
MARESCAUX Jean	Histologie
MARX Charles	Physiologie
MAYER Georges	Hématologie
ROHMER Francis	Clinique Neurologique
SEROR Joseph	Pathologie Chirurgicale
WINCKLER Georges	Anatomie
WITZ Jean-Paul	Clinique Chirurgicale B

PROFESSEURS SANS CHAIRE

MM. BATZENSCHLAGER André	Anatomie Pathologique
BOLLACK Claude	Clinique Chirurgicale A
BURGHARD Guy	Pneumo-Phtisiologie
CHAMBON Pierre	Chimie Biologique
DORNER Marc	Clinique Médicale B
ISCH François	Clinique Neurologique
JAHN Henri	Clinique Médicale B
KIRN André	Hygiène
LAVILLAUREIX Jean	Bactériologie
MANTZ Jean-Marie	Clinique Médicale A
MARCOUX François	Médecine Légale

MAITRES DE CONFERENCES AGREGES

MM. ADLOFF Michel	Clinique Chirurgicale B
APROSIO Norbert	Anatomie
ASCH Léopold	Clinique Médicale A
BLOCH Roger	Pharmacologie
BOCKEL René	Clinique Médicale B
BRINI Alfred	Clinique Ophtalmologique
EBTINGER René	Clinique Psychiatrique
FINCKER Louis	Clinique Médicale B
GAUTHIER-LAFAYE Pierre	Département d'Anesthésiologie
GRENIER Jacques	Clinique Chirurgicale B
HERAN Jacques	Pathologie expérimentale
ISRAEL Lucien	Clinique Psychiatrique
JUIF Jean	Pédiatrie et Puériculture
KEILING Roger	Electro-radiologie
KELLER Bernard	Gynécologie et Obstétrique 2 (Maternité)
KEMPF François	Electro-radiologie (Clinique Médicale A)
KEMPF Yvan	Pathologie Chirurgicale (Centre de Traumatologie)
KIENY René	Clinique Chirurgicale A

MAITRES DE CONFERENCES AGREGES (suite)

MM. KREMER Michel	Parasitologie
LANG Gabriel	Hôpital Orthopédique Stéphanie
LEVY Jean-Marc	Pédiatrie et Puériculture
MALEVILLE Jean	Clinique Dermatologique
MAURER Charles	Clinique Médicale B
Mme MAYER Simone	Hématologie
MM. PHILIPPE Emile	Anatomie Pathologique
ROEGEL Emile	Pneumo-Phthisiologie
ROHMER Albert	Institut de Puériculture
SACREZ André	Clinique Médicale A
SCHAFF Georges	Physiologie
SCHNEEGANS Ernest	Pédiatrie et Puériculture
SCHVINGT Eugène	Clinique Chirurgicale B
SIBILLY Abel	Clinique Chirurgicale A
VERGNES René	Physique Biologique
VINCENDON Guy	Chimie Biologique
VOEGTLIN Raymond	Clinique Médicale A
WACKENHEIM Auguste	Electro-Radiologie (Clinique Neuro- logique)
WALTER Jean-Pierre	Electro-radiologie
WARTER Pierre	Electro-radiologie (Clinique Chirurgicale A)
WEILL Jean-Pierre	Clinique Médicale A
WILLARD Daniel	Pédiatrie et Puériculture

PROFESSEUR ASSOCIE

M. PHILIPPIDES Demètre	Clinique Neurologique.
------------------------	------------------------

A G R E G E S

MM. CHAMPY Maxime	Stomatologie
FRANK Robert	Stomatologie
KLOTZ Gilbert	O.R.L.
MEHL Jacques	Médecine Légale.

AGREGES LIBRES

MM. BEYER Paul	MM. KUHLMANN Daniel
FORSTER Emile	KUNTZMANN Jean
HOLLENDER Louis	MULLER Jean-Nicolas.

DIRECTEUR DE L'INSTITUT DENTAIRE

M. le Professeur VEDRINE Jean

CHARGES D'UN COURS D'ENSEIGNEMENT COMPLEMENTAIRE

MM. MOISE, SINGER, TISSIER

SECRETAIRE PRINCIPAL DE LA FACULTE DE MEDECINE

M. Gilbert KIEHL

PROFESSEURS HONORAIRES

MM. ARON Max

BURGER Paul

BENOIT Jacques

ROEDERER Jean

MM. ROHMER Paul

SCHMID Frédéric

THIODET Jean

VINTEMBERGER Pierre

La Faculté a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui sont présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs, et qu'elle entend ni les approuver, ni les imputer.

- S E R M E N T D ' H I P P O C R A T E -

En présence des maîtres de cette école, de mes chers condisciples, je promets et je jure au nom de l'Etre suprême d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la médecine. Je donnerai mes soins gratuits à l'indigent et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail.

Admis dans l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe.

Ma langue taira les secrets qui me seront confiés et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs, ni à favoriser les crimes.

Respectueux et reconnaissant envers mes maîtres, je rendrai à leurs enfants l'instruction que j'ai reçue de leurs pères.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis resté fidèle à mes promesses. Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères si j'y manque.

A MON PERE, A MA MERE

Seul leur sacrifice m'a
permis d'étudier la médecine,

A TOUS MES AMIS

;

A NOTRE PRESIDENT DE THESE

MONSIEUR LE PROFESSEUR H.METZGER

Qui nous a fait l'honneur de présider
cette thèse.

Nous le remercions pour l'accueil
bienveillant qu'il nous a réservé.

A MESSIEURS LES MEMBRES DU JURY

MONSIEUR LE PROFESSEUR M.DORNER

MONSIEUR LE PROFESSEUR A.BATZENSCHLAGER

MONSIEUR LE PROFESSEUR J.P. WEILL

Qui ont bien voulu s'intéresser à
ce travail.

A MES MAITRES

A MONSIEUR LE DOCTEUR J.G.LEVY
MEDECIN-CHEF DE SERVICE
DE L'HOPITAL CIVIL DE HAGUENAU

Qui m'a donné l'idée de la présente
thèse. Elle est en grande partie
fondée sur ses observations personnelles.

Il nous a permis de réaliser ce travail en
nous faisant généreusement bénéficier
de ses conseils éclairés et des fruits
de sa riche expérience.

A MES MAITRES

MADAME LE DOCTEUR MILLET-SCHALCK M.
MEDECIN-CHEF DU SERVICE DE PEDIATRIE
A L'HOPITAL CIVIL DE HAGUENAU.

MONSIEUR LE DOCTEUR REINBOLD N.
MEDECIN-CHEF DU SERVICE DE CHIRURGIE
A L'HOPITAL CIVIL DE HAGUENAU.

MONSIEUR LE DOCTEUR G.MELENOTTE
MEDECIN-CHEF DE SERVICE DE MEDECINE
A L'HOPITAL CIVIL DE HAGUENAU.

dont j'ai été successivement l'interne.

En témoignage de profond respect et de
gratitude.

I N T R O D U C T I O N

Dans deux études parues en 1944 (157) et en 1948 (156), le médecin suédois de l'Hôpital Universitaire d'Upsala, WALDENSTROM J., décrivit un tableau clinique éminemment nouveau à l'époque, et qui s'appelle depuis "Macroglobulinémie de Waldenström" ou "Maladie de Waldenström".

Cette description reposait sur les cas de six malades, cinq hommes et une femme âgés de plus de soixante ans, que leur médecin traitant avait adressé pour asthénie, dyspnée, pâleur, épistaxis ou gingivorragies répétées. A l'examen fut noté une anémie et des adénopathies. Parmi les examens complémentaires : pas de signe de leucémie à la numération-formule sanguine ; prolifération de petites cellules mononucléées ressemblant à des lymphocytes au myélogramme ; aucun signe osseux radiologique en faveur d'une maladie de Kahler ; une vitesse de sédimentation très accélérée ; un pic étroit en bêta ou en gamma à l'électrophorèse ; présence d'un composant lourd de constante de sédimentation 19 à 20 S à l'ultracentrifugation (Poids moléculaire de l'ordre d'un million) ; une albuminurie dans un des cas.

Par là même, WALDENSTROM avait décrit pour la première fois un syndrome clinique associé à la présence d'une protéine lourde dans le plasma et à une néoformation lymphocytoïde dans la moelle ; cette découverte devait se révéler extrêmement féconde pour la recherche médicale.

Au tout premier stade des recherches (1948) deux problèmes se posaient déjà :

- 1) Cette protéine lourde ou macroglobuline est-elle une protéine étrangère au sang normal ou une protéine normale quantitativement augmentée ?
- 2) Le tissu lymphocytoïde envahissant la moelle est-il responsable de la sécrétion de la macroglobuline ?

En 1953, grâce à l'immuno-électrophorèse mise au point par GRABAR (61), la structure des gammaglobulines a pu être étudiée avec plus de précision.

En 1954, KANZOW (76, 77) fait une revue générale de la question et pose le problème des macroglobulinémies secondaires.

En 1957, WALDENSTROM (153, 155) insiste sur le problème de la spécificité ou de la non spécificité de la macroglobuline; il soulève la question de l'hérédité et suggère la notion de "maladie moléculaire".

Quant au second problème, celui du lieu de sécrétion de la macroglobuline, il a pu également être élucidé, grâce notamment aux études de FRUHLING (55, 56).

Plusieurs centaines d'observations et de travaux ont été publiés par des auteurs de tous pays : TISCHENDORFF, HARTMANN, WUHRMANN, WUNDERLY, JAHNKE, SCHOLTAN, BIANCHI, DALGAARD, BICHEL, HEILMAYER, BEGERMANN, ESSER, SCHMENGLER, HABIG, HASSIG, BURTIN, FAUVERT, DI GUGLIELMO, ANTONINI, RUGGIERI, IMHOF, MANDENA, J. BERNARD, LAYANI, ASCHENAZY, BENGUI, CROIZAT, REVOL, CREYSSEL, FIERE, BOUSSER, BOIVIN, OLMER, MONGIN, MALLARME, DOUMER, BISERTE, SANDOR, VARGUES, KAPPELER, KREBS, RIVA, ZOLLINGER, SCHEIDEGGER, ISLIKER, MICHON, STREIFF, LARCAN, BASCH, SELIGMANN, FRUHLING, PORTE ...

Malgré les multiples problèmes (frontières de la maladie de Waldenström avec le myélome multiple et la leucémie lymphoïde chronique, les macroglobulinémies secondaires, les cas familiaux et les anomalies chromosomiques (138, 139, 140, 43, 27, 26, 25), ainsi que la spécificité de la macroglobuline) la maladie de Waldenström est considérée actuellement comme une entité clinique autonome, ayant des caractères biologiques, histologiques et même génétiques particuliers.

Quant au diagnostic de cette affection, les deux critères classiquement admis sont les suivants :

- 1) une augmentation des IgM macroglobulines (°),
- 2) une infiltration des organes hématopoiétiques par des cellules lymphoïdes ou lympho-plasmocytaires.

Un troisième critère plus récent et plus délicat à mettre en oeuvre résulte de l'étude chromosomique : la mise en évidence d'un chromosome supplémentaire dit "W".

Actuellement, une définition résultante de l'ensemble des études consacrées à la matière, peut être énoncée comme suit :

"La macroglobulinémie de Waldenström est une maladie à évolution
"maligne caractérisée par :

- "1) une IgM macroglobuline quantitativement et qualitativement anormale,
- "2) l'infiltration des organes hématopoiétiques et parfois d'autres tissus par des cellules lymphoïdes et lympho-plasmocytaires spécifiques ;
- "3) un chromosome supplémentaire spécifique "W".

(°) Anciennes dénominations de la IgM globuline : bêta-2-M ou gamma-I-M ou gamma-19-S.

Dans le Service de Médecine de l'Hôpital Civil de Haguenau, cinq cas de maladie de Waldenström furent décelés durant une période de neuf ans (1959 à 1968).

Le présent travail se propose de présenter le côté clinique de la maladie.

Nous étudierons d'abord systématiquement l'étiologie et les différents signes cliniques, que nous compléterons par les aspects biologiques et cytologiques. Nous exposerons ensuite les formes cliniques, en relation avec les cinq observations de l'Hôpital de Haguenau. Nous essayerons de mettre en relief la multiplicité des formes cliniques que peut revêtir la maladie de Waldenström et ses aspects souvent trompeurs. Le but de cette étude serait atteint, si elle pouvait inciter à une détection plus systématique des macroglobulinémies.

CHAPITRE I

ETIOLOGIE ET SIGNES CLINIQUES

A - ETIOLOGIE

La maladie de Waldenström est une maladie rare, survenant presque toujours après cinquante ans.

Elle atteint surtout le sexe masculin : 2/3 d'hommes pour 1/3 de femmes.

Des formes familiales ont été décrites.

Les causes de la maladie restent inconnues jusqu'à présent. L'hypothèse d'une étiologie virale avait été invoquée par WALDENSTROM (157), mais elle n'a pas pu être vérifiée.

B - LES SIGNES CLINIQUES

Une difficulté particulière de la description du tableau clinique provient de l'apparition très fréquente de la maladie de Waldenström chez des sujets âgés. Une partie des signes cliniques constatés à l'occasion

d'une macroglobulinémie est souvent banale. Nous pensons notamment à l'ostéoporose, aux troubles neurologiques liés à une artériosclérose cérébrale, à des modifications de l'électrocardiogramme. Pour la suite, il importe de tenir compte de ces réserves pour l'appréciation de la spécificité des symptômes.

a) Les débuts

Le début est habituellement insidieux. Les malades consultent pour des troubles divers d'apparence banale : asthénie, épistaxis ou gingivorragies, infections répétées, polynévrite, baisse de l'acuité visuelle.

Plus rarement, c'est une complication brutale qui inaugure la maladie : hémorragie massive, ictus avec hémiplégie, zona, sténose uréthrale (74), cécité brutale (18).

b) La période d'état

Il existe une très grande diversité de signes cliniques possibles, car les infiltrats cellulaires spécifiques de la maladie ne sont pas nécessairement limités aux organes hématopoiétiques.

Nous séparerons la symptomatologie en un groupe de signes cliniques très fréquents, et un groupe de signes plus rares.

(1) Signes très fréquents

1) Atteinte de l'état général

Fatigabilité, anorexie, amaigrissement, parfois cachexie spectaculaire.

2) Syndrome anémique

Pâleur de la peau et des muqueuses, dyspnée d'effort, tachycardie, parfois précordialgies, oedème vespéral.

3) Adéno-splénomégalie

Les adénopathies superficielles sont fréquentes. Elles sont en général peu volumineuses, dures, mobiles sous les téguments, non douloureuses, de localisation très capricieuse.

La splénomégalie est variable : souvent elle déborde de 2 à 3 travers de doigts le rebord costal. Parfois, elle est énorme provoquant une tension douloureuse de l'hypochondre gauche. Des cas de rate très volumineuse ont été décrits par ASCENZI (3), HULE (66), LONG (92), MACKAY (95), MARTIN (99).

La lymphographie a un intérêt tout particulier dans la maladie de Waldenström puisqu'elle permet de détecter des ganglions profonds, alors que dans certains cas, il n'existe aucune adénopathie superficielle palpable (BASCH, 6).

4) Hépatomégalie

Elle est fréquente et modérée. Quelques cas de très gros foie ont été observés par LOHR (91), REVOL (123), SCHAUB (131), SCHULTEN (136).

5) Syndrome hémorragique

Tous les temps de la coagulation peuvent être touchés et toutes les formes d'hémorragie sont possibles : les épistaxis et les gingivorragies sont particulièrement fréquentes ; par ailleurs on a pu observer des rectorra-

gies, des hématuries macroscopiques et microscopiques, des hémorragies digestives (obs. n° 4), des hémorragies cérébro-méningées (obs. n° 4), des hémoptysies, des hémorragies rétinienne (cf. le point 6) ci-dessous), des ecchymoses et pétéchies, un purpura sans localisation élective, évoluant par poussées.

Toutes les dysglobulinémies semblent avoir une tendance hémorragipare dont le mécanisme est complexe. On a invoqué particulièrement le rôle toxique de la protéine anormale et l'hyperviscosité sanguine (J. BERNARD (10) et BOTTLAENDER (19)).

6) Les manifestations oculaires

De nombreux auteurs ont étudié les altérations oculaires dans la macroglobulinémie : THOMAS (147), PAUFIQUE (114), SCHMIDT (133), BIARD (14). Un tiers des cas de JAHNKE présentait des signes oculaires (70). En 1954, BERNEAUD-KOTZ et JAHNKE (11) ont défini le "Fundus paraproteinaemicus". RENARD, SARAUX et VERGES en 1956 (122) décrivent le fond d'oeil des dysglobulinémies hémorragipares. CAGIANUT étudie les altérations rétinienne et, en 1958, expose le syndrome oculaire de la macroglobulinémie (30).

Ces troubles sont expliqués par la présence de la paraprotéine in loco, par l'augmentation de la viscosité sanguine, par la tendance hémorragique. Les lésions décrites sont nombreuses :

- baisse de l'acuité visuelle parfois rapide. Elle est en général tardive.
- lésions au niveau des annexes de l'oeil : éruptions papuleuses des paupières, parfois hyperpigmentation, lésions purpuriques. Quelques observations de syndromes de Sjogren et de Mickulicz ont été signalés.
- Au niveau du globe oculaire : la conjonctive bulbaire peut présenter des hémorragies sous-conjonctivales et des modifications de la circulation :

hyperémie simple, ralentissement circulatoire avec parfois courant granuleux spontané ou provoqué par refroidissement pour rechercher une éventuelle cryoglobuline.

Dans le segment antérieur on a décrit peu de signes : des taches hémorragiques dans l'épaisseur du stroma, une iridocyclite chronique récidivante, un glaucome rebelle très douloureux.

Les lésions les plus typiques siègent au niveau de la rétine : le courant granuleux veineux avec fragmentation de la colonne sanguine en petits amas de globules rouges (BERNEAUD-KOTZ et NOVER (12), STEINER (141)). Ce courant granuleux se retrouve aussi dans les artères (BERNEAUD-KOTZ (11), DEBRAY (42), KORSTEN (82)). Le fond d'oeil para-protéïnémique est caractérisé par des veines dilatées, turgescents, irrégulières réalisant un aspect en chapelet de saucisses ou en collier de perles (BERNEAUD-KOTZ (12)), par le courant granuleux, par des hémorragies rétinienne, parfois par des exsudats ou un oedème papillaire. La thrombose de l'artère centrale de la rétine est exceptionnelle. Elle a été trouvée chez un des malades de BIARD (14). Signalons enfin quelques lésions très évoluées ou rares : hémorragies confluentes, décollement rétinien, chorioretine chez un des malades de KAPPELER (80), micro-anévrysme décrit par REVOL (123).

Les manifestations oculaire représentent parfois un véritable symptôme d'alarme qui attire l'attention de l'ophtalmologiste et lui fait rechercher une dysglobulinémie (KAPPELER (80), MICHON, LARCAN et STREIFF (103)).

7) Les surinfections et la fièvre

La fièvre se rencontre dans presque la moitié des cas. Elle peut se présenter sous toutes les formes et sans cause évidente (obs. n° 1) :

fièvre en plateau, fébricule le soir, allure pseudo-palustre, etc...

Les infections siègent partout : rhino-pharyngites, bronchites à répétition (obs. n° 5), infections des voies urinaires. Ces infections réalisent parfois le tableau d'une agranulocytose (KAPPELER (80), HULE (66), IMHOF (67), MATHIEU (100)). L'herpès et le zona ne sont pas exceptionnels et constituent parfois un mode de début.

BASCH a cru constater une résistance relative aux infections, ce qui différencierait la maladie de Waldenström des myélomes et des leucémies lymphoïdes chroniques.

(2) Signes cliniques plus rares

1) Les manifestations cutanées

En dehors des lésions faisant partie du syndrome hémorragique, on a décrit : des angiomes stellaires sans cirrhose, des infiltrations amyloïdiques de la peau (MANDENA (98), parfois une éruption de couleur brun-violet s'étalant en ailes de papillon sur le visage (BOTTLAENDER (19)) ou dans toute autre région (TAPIE (146), STRAUSS (144), LEMAIRE (89)), une diminution de la souplesse de la peau qui ne se laisse plus plisser, réalisant parfois une sorte de blindage, un prurit (BOTHIER (18)).

2) Les manifestations pleuro-pulmonaires

Des épanchements pleuraux (obs. n° 3), faisant partie d'un tableau de polysérite, ou isolés ont été signalés (LELBACH (88), CORCOS (37), SCHUR (137), DEBRAY (42), GIROGUY (60)). Ils ont la particularité d'être souvent très récidivants. AUBERT explique ce caractère par des troubles de la perméabilité capillaire (4). BONHOMME a décrit un cas de

chylothorax (16). Le liquide pleural a, en général, une formule lymphocytaire et, dans certains cas, une macroglobuline identique à celle du sérum a pu être mise en évidence (KAPPELER (80)).

A la radiographie du thorax plusieurs images ont été décrites : élargissement médiastinal par des adénopathies, infiltrats micro-nodulaires, images réticulo-nodulaires (obs. n° 2), et parfois même miliaire (REVOL (123), BROCARD (24), BENDA (8)). Un malade d'AUBERT (4) présentait une image systématisée du poumon droit avec sténose de la bronche lobaire supérieure droite.

Ces images radiologiques n'ont aucune spécificité, mais dans quelques cas, l'examen anatomo-pathologique a prouvé l'existence d'infiltrats cellulaires typiques de la maladie (DETTGEN (109), SCHAUHANN(129)). Des images radiologiques semblables se rencontrent dans les leucémies lymphoïdes et dans d'autres hémopathies malignes (GAYARD (58), GIROGUY (60)).

Rappelons les surinfections : bronchite à répétition (obs. n° 5), broncho-pneumonie, abcès du poumon. DANRIGAL a signalé une tuberculose excavée du sommet droit (41).

3) L'atteinte osseuse

Selon la majorité des auteurs, l'atteinte osseuse serait exceptionnelle, contrairement à ce que l'on observe pour la maladie de Kahler. Nos observations nous incitent à être moins catégoriques (cf. Tableau 2).

Les douleurs osseuses et les images lacunaires radiologiques sont rares. Des cas isolés ont pourtant été rapportés dans la bibliographie

(WALDENSTROM (156), AUFDERMAUER (5), LAYANI (87), WANNER (158), REVOL (123), FIERE (53), KAPPELER (80)). PENE a décrit une forme osseuse condensante (116). Des fractures pathologiques, surtout des tassements vertébraux, peuvent apparaître (LAYANI (87), obs. 2). L'ostéoporose rachidienne est beaucoup moins rare. C'est pour ce symptôme qu'il faut particulièrement tenir compte de l'âge souvent avancé des malades.

4) Les manifestations digestives

L'hépatomégalie a déjà été signalée.

Quelques cas d'ulcères gastriques ont été rapportés (BOTHIER (17), CATTAN (32, 33), ainsi que des hématémèses.

Parfois un gros ganglion abdominal provoque des troubles digestifs par compression.

5) Manifestations rénales

Elles sont certainement moins fréquentes que dans le myélome multiple.

En dehors des infections urinaires banales, on a souvent décrit des cas avec une légère albuminurie, une hématurie microscopique, une azotémie un peu augmentée, l'ensemble réalisant un tableau de néphrite sub-aiguë ou chronique (obs. n° 3).

Dans le sédiment urinaire, on peut trouver des hématies, des leucocytes, parfois des cylindres hyalins P.A.S. positifs.

Les épreuves fonctionnelles rénales sont rarement perturbées (KAPPELER (80)).

Des cas de lithiase rénale ont été décrits. En effet, l'hyperuricémie est assez fréquente dans la maladie de Waldenström ; même des crises de goutte ont été signalées.

Une albuminurie de Bence-Jones se rencontre de temps en temps.

Un cas d'insuffisance rénale aiguë mortelle a été publié par BASTIN (7).

6) Les signes neurologiques

MICHON et LARCAN utilisèrent le terme de "neuropathies dysglobulinémiques" (102). Les symptômes possibles sont très variés (VIGNALOU (151)).

- Signes pyramidaux : hémiplégie avec aphasie, paraplégie (MICHON (102), BICHEL (15), HAAS (63)).
- Signes extra-pyramidaux : tremblement parkinsonien ; KAPPELER a décrit un syndrome hémiparkinsonien (80).
- Atteinte du neurone périphérique : polynévrite et amyotrophie parfois du type Aran-Duchene (VITAL (152), LAURELL (84), VIGNALOU (151), SARIC (128), GARCIN (57)).
- Atteinte des nerfs crâniens : troubles de l'audition (TISCHENDORFF (148), BICHEL (15), RONIS (124), vertige ou déficit labyrinthique (FIERE (53), troubles oculaires : un cas de névrite optique rétro-bulbaire a été signalé.
- Hémorragies cérébrales ou cérébro-méningées (MACKAY (94), KAPPELER (80)).
- Le coma paraprotéïnémique de WUHRMANN (163) : installation d'un coma au cours d'une dysprotéïnémie sans qu'intervienne une cause hépatique, rénale ou diabétique.
- Les troubles psychiques divers (MACKAY (95)).
- Le liquide céphalo-rachidien présente rarement des modifications : parfois

hyperalbuminorachie, présence de lymphocytes. La macroglobuline a quelquefois été trouvée.

D'autres signes neurologiques peuvent être surajoutés : signes liés à une artériosclérose cérébrale ou à des compressions médullaires par tassements vertébraux (KAPPELER (80)).

7) Troubles cardio-vasculaires

Bien des auteurs, à commencer par WALDENSTROM lui-même, ont signalé la rareté des manifestations cardiaques attribuables à la macroglobulinémie (156).

Quelques formes angineuses ont été décrites (obs. n° 1) (DIET (43), PAYAN (115)).

L'infarctus du myocarde est exceptionnel chez ces malades, et on est tenté de faire intervenir le rôle de l'hypocoagulabilité habituellement rencontrée dans la maladie de Waldenström.

Par contre, les troubles de l'E.C.G. sont fréquents mais, compte tenu de l'âge des malades, leur spécificité est douteuse. On a pu observer des extrasystoles, des arythmies complètes, des blocs de branche, des troubles de la repolarisation.

Les troubles circulatoires des extrémités sont surtout importants dans les cas de cryoglobulinémie associée. On peut observer alors un syndrome de Raynaud avec urticaire, pétéchies et lésions bulleuses apparaissent au froid (MARTIN (99), BRAUNSTEINER (22), HARDERS (64), MAC FARLANE(93), MACKAY (94)).

Un cas d'anévrysme disséquant de l'artère sous-clavière gauche a

été décrit (ASCENZI (3), dont la rupture a entraîné un épanchement pleural hémorragique.

L'hyperviscosité sanguine rencontrée au cours des macroglobulinémies joue un rôle certain dans ces troubles circulatoires (JAHNKE (71), BRAUNSTEINER (23)).

8) Les oedèmes

Au cours de la maladie de Waldenström on rencontre parfois des oedèmes des membres inférieurs, sans cause apparente cardiaque, rénale ou hépatique (obs. n° 3). Mais il y a lieu de noter que le taux de l'albumine est souvent abaissé, ce qui entraîne une chute de la pression oncotique (KAPPELER (80), WALDENSTROM (156, 157)).

9) L'ictère

Ce symptôme peut se rencontrer dans les cas d'anémie hémolytique (WILDE (160), FANKHAUSER (50), IMHOF (67), FIERE (53), BOUSSER (21)).

10) Syndromes de Mikulicz et de Sjögren

Plusieurs cas ont été noté au cours d'une maladie de Waldenström (KAPPELER (80), MACKAY (95), BERNEAUD-KOTZ (12), WUHRMANN (161)).

c) L'évolution

L'évolution est, en moyenne, lente, aboutissant à un terme fatal, souvent après huit, dix ans et plus.

La maladie évolue parfois par poussées entrecoupées de rémissions.

Pourtant, les formes rapides, malignes, évoluant en moins de deux ans, ne sont pas rares (KAPPELER (80)). Il s'agirait essentiellement des formes histologiques leucémiques, à plasmocytomes ou réticulosarcomes diffus.

Les causes de la mort sont très variables. KAPPELER signalait les causes suivantes chez ses malades : broncho-pneumonies parfois associées à une agranulocytose, septicémies à staphylocoques ou à bacilles de Friedlaender, hémorragies massives, un coma hépatique après hépatite virale, cachexie avec insuffisance cardiaque, une cachexie avec néphrite intersti-tielle et coma mal déterminé, une endocardite maligne. BASCH (6) signalait des infections foudroyantes, des hémorragies, un infarctus pulmonaire, une amylose. Pour nos cinq malades nous avons noté :

- observation n° 1 : survie d'un an et demi ; décédé par broncho-pneumonie.
- observation n° 2 : survie de huit mois ; décédé après une hémiplé-gie gauche.
- observation n° 3 : survie de quatre ans ; décédé par insuffisance cardio-respiratoire.
- observation n° 4 : survie de deux mois ; décédé après une hémorragie cérébrale.
- observation n° 5 : encore en vie, la maladie étant connue depuis deux ans.

C - CONCLUSION

Les symptômes susceptibles d'être rencontrés dans la maladie de Waldenström sont très nombreux. Tous les systèmes peuvent être touchés. La spécificité de certains signes est discutable. Pourtant, dans de nombreux cas, une preuve cytologique a pu être fournie, établissant la relation entre ces lésions et la macroglobulinémie de Waldenström :

existence d'infiltrats cellulaires lymphoïdes et lympho-plasmocytaires dans le tissu nerveux, cardiaque ou rénal. Signalons aussi ce cas intéressant décrit par BOTHIER (17) : un ulcère gastrique découvert chez un homme de 18 ans ; il fut gastrectomisé à l'âge de 39 ans et la pièce opératoire présentait une infiltration lymphoïde ; cinq ans plus tard une macroglobulinémie de Waldenström avait été diagnostiquée.

Cet exemple particulier suggère aussi le problème du début réel de l'affection qui, bien que se manifestant à sa phase d'état surtout après cinquante ans, pourrait se situer, à des âges beaucoup moins avancés.

CHAPITRE II

EXAMENS COMPLEMENTAIRES

A - LE DIAGNOSTIC BIOLOGIQUE

Nous distinguerons les signes d'orientation du diagnostic, les signes de présomption et les signes de certitude.

a) Signes d'orientation

1) Les protides totaux

Ils sont très souvent augmentés. Selon MESNIER (101), on trouve des taux supérieurs à 80 °/°° dans plus de 80 % des cas.

2) La vitesse de sédimentation

Elle est régulièrement élevée, souvent supérieure à 100 mm à la première heure. Plusieurs exceptions ont été notées, surtout le cas d'OXBROW où la vitesse de sédimentation ne dépasse pas 1 mm à la première heure (113).

3) Les tests de floculation

Mac Lagan, Gros, Hanger, Kunkel. - Ils sont en général très perturbés, traduisant un profond déséquilibre protéique, sans être spéci-

fiques.

- 4) Le test de Sia (104) ou réaction à l'eau distillée ou "Euglobulintest" des allemands.

Il consiste à laisser tomber une goutte de sérum dans une éprouvette d'eau distillée : on obtient un précipité en cas d'hyperglobulinémie. Cette réaction n'est positive que dans 2/3 des cas de maladie de Waldenström, et n'est pas spécifique : on la trouve positive dans le myélome et le Kala-azar.

- 5) La viscosité sanguine

Elle est fréquemment élevée : indices de 6 à 7 pour le sang total et de 3 à 6 pour le sérum (101). De nombreux auteurs ont étudié la viscosité au cours des macroglobulinémies (BERNEAUD-KOTZ (11), BOUSSER (21), DI GUGLIELMO (44), HAAS (63), HULE (66), SANDKUHLER (126), JAHNKE (71)).

Cette augmentation de la viscosité sanguine n'est pas directement proportionnelle à la quantité de protéines et de macroglobulines présentes dans le sérum ; elle dépend aussi de la structure moléculaire (JAHNKE (71)).

- 6) Recherche de cryoglobulines

Les cryoglobulines sont des globulines qui précipitent au froid. Ce sont souvent des macroglobulines. On les rencontre parfois dans la maladie de Waldenström, mais aussi dans de nombreuses autres affections, notamment dans la maladie de Kahler (BRAUNSTEINER (22), PETERMANN (117), SCHRADE (135)).

b) Signes de présomption

1) L'électrophorèse : libre, sur papier ou sur gelose.

C'est une méthode qui est basée sur la migration des molécules protéiques sous l'effet d'un champ électrique. L'électrophorèse peut renseigner sur la présence d'une paraprotéine ; il existe alors un pic (ou une bande) étroit en alpha 1, alpha 2, bêta, gamma ou entre bêta et gamma (zéta-globuline de Wiedemann). Ce pic est retrouvé sur toutes les électrophorèses des cas de maladie de Waldenström. Il se situe préférentiellement dans la zone des gamma-globulines ou entre bêta et gamma, exceptionnellement en alpha I ou alpha 2.

Quelques auteurs ont décrit un pic à deux sommets (KAPPELER (80), BURTIN (29), JIM (75)), ce qui n'est pas incompatible avec une macroglobulinémie de Waldenström. Selon MESNIER (101), la pluralité des macroglobulines est une des caractéristiques de cette affection.

2) La fiche réticulo-endothéliale de Sandor (127)

Il s'agit de la courbe des variations de la solubilité des globulines sériques en fonction du pH. Normalement le maximum de précipitation se situe à pH 5,8. Dans la maladie de Waldenström, le maximum est aux environs de 7,5 à 7,6.

c) Signes de certitude

1) L'immuno-électrophorèse (GRABAR (61))

Cette méthode associe une électrophorèse sur gélose avec une précipitation immunologique en présence d'un anti-sérum obtenu en

injectant au cheval ou au lapin des protéines sériques humaines. Les protéines se comportent d'abord comme des anions et migrent vers l'anode, comme dans une électrophorèse sur gélose banale. Dans un second temps les protéines jouent le rôle d'antigènes vis-à-vis de l'anti-sérum alors versé dans une gouttière parallèle à l'axe de migration : des arcs de précipitation apparaissent aux points de rencontre des antigènes et des anticorps. apportés par l'anti-sérum. La forme des arcs de précipitation et leur temps d'apparition dépendent de la taille des molécules protéiques et de la richesse en anticorps de l'anti-sérum.

L'immuno-électrophorèse dans la macro-globulinémie de Waldenström a fait l'objet de nombreuses études (BURTIN (29), CLEVE (36), SCHEIDEGGER (132), HEREMANS (65), IZARN (69), CREYSSEL (40), FERTAKIS (52).

Dans cette affection on a pu observer les anomalies suivantes (MESNIER (101)):

- un précipité au trou de dépôt du sérum,
- des images en flammes,
- des arcs très incurvés d'IgM,
- un arc d'IgM à forte courbure,
- un arc à double et même triple courbure.

Dans quelques cas les IgG sont aussi remaniés : baisse quantitative ou dédoublement de la ligne des IgG par exemple.

2) L'ultracentrifugation

KAPPELER, KREBS et RIVA (80) considèrent l'ultracentrifugation comme un critère d'importance secondaire pour le diagnostic de la maladie de Waldenström. Pour eux, les critères primordiaux sont l'électrophorèse, l'immuno-électrophorèse et la cytologie.

L'ultracentrifugation permet de mesurer exactement la constante de sédimentation des protéines sériques, et de déterminer la teneur d'un sérum en macro-globulines. On admet généralement une quantité minimum de 5 à 10 % de constituants lourds pour parler de macroglobulinémie de Waldenström. Mais de nombreuses autres maladies s'accompagnent d'une macroglobulinémie supérieure à 5 % : des leucémies (LAURELL (84)), des lymphosarcomes (ABRAMS (1)), des néphroses lipidiques (JAHNKE (73)), des cirrhoses (CATTAN (34), OLMER (111)). La découverte d'une quantité importante de macroglobuline ne suffit donc pas pour affirmer le diagnostic ; il faut encore établir qu'il s'agit d'une IgM globuline et avoir une image typique au myélogramme.

Dans la maladie de Waldenström, la constante de sédimentation est située entre 15 S et 25 S, la plupart du temps à 19-20 S. KAPPELER (80) propose la valeur de 12 S comme un minimum pour parler de macro-globulinémie.

On a signalé des cas particuliers où l'électrophorèse, l'immuno-électrophorèse et le myélogramme concordaient pour le diagnostic de maladie de Waldenström, alors qu'à l'ultracentrifugation la constante de sédimentation était inférieure à 12 S. C'est ce que JAHNKE (72), SURMANN (145) et CREYSSEL (38) ont appelé des "macroglobulinémies atypiques". Il s'agit de syndromes situés entre le myélome et la maladie de Waldenström. Les critères classiques ne nous permettent pas de situer ces cas dans une place nosologique précise. Il est probable que les définitions de ces deux affections subiront encore des transformations importantes dans les prochaines années.

Il existe parfois deux groupes de macroglobulines à constante de sédimentation différente dans un même sérum, ce qui pourrait relever du même phénomène que le dédoublement du pic électrophorétique.

En tout état de cause ces questions nous rapprochant du délicat problème des frontières et des formes de transition qui séparent la maladie de Waldenström d'autres états pathologiques.

d) Signes biologiques divers

1) Dans les urines

L'albuminurie simple est fréquente mais rarement énorme . La protéinurie de Bence-Jones n'est pas exceptionnelle. KAPPELER (80) a trouvé chez 14 % de ses malades une paraprotéinurie : l'électrophorèse des urines montrait un pic dans la zone des globulines.

Le sédiment urinaire peut contenir des hématies, des leucocytes, des cylindres.

2) Recherche de la macroglobuline
ailleurs que dans le sang et les urines

La macroglobuline a pu être découverte dans :

- la plèvre (KAPPELER (80), BONHOMME (16)).
- le liquide céphalo-rachidien (MACKAY (94)).
- dans un ganglion inguinal présence d'une protéine particulièrement lourde, de constante de sédimentation 63 S (KAPPELER (80)).

3) L'urée

sanguine est augmentée dans quelques cas.

4) Les troubles de l'hémostase

Ils sont très variables. MORETTI (106) insiste essentiellement sur le déficit en facteur Stuart.

Mais tous les temps de la coagulation peuvent être touchés.

B - CYTO-HEMATOLOGIE

a) Le sang périphérique

1) Les globules rouges

L'anémie accompagne presque constamment la maladie de Waldenström. Elle est très souvent normochrome, parfois hypochrome en cas d'hémorragies répétées, exceptionnellement hyperchrome (DREYFUS (47)). Son intensité est variable, dans certains cas facilement corrigée par des transfusions, dans d'autres cas rebelle à tout traitement (OMNES (112)).

Les hématies sont parfois disposées en rouleaux.

Plusieurs facteurs sont susceptibles d'expliquer cette anémie :

- les hémorragies,
- une diminution de l'érythropoïèse par l'envahissement médullaire par un tissu pathologique,
- un éventuel hypersplénisme,
- parfois un processus hémolytique, certes rare, avec augmentation de la bilirubinémie indirecte et du stercobilinogène fécal et parfois un test

de Coombs positif (CREYSSEL (39), FANKHAUSER (50)).

- un effet toxique de la protéine anormale.

Il faut, cependant, remarquer que l'absence d'anémie n'est pas incompatible avec le diagnostic de macroglobulinémie de Waldenström.

2) Les globules blancs

La leucocytose est variable, souvent dans les limites de la normale : 4000 à 10.000 globules blancs.

Quelques formes d'allure leucémique ont été signalées (FIERE (53), WANNER (158), OLMER (110)), de même que des leucopénies (CREYSSEL (39)).

L'équilibre de la formule sanguine subit rarement une perturbation profonde, mis à part une lymphocytose modérée. Cependant, la formule se transforme souvent durant l'évolution de la maladie. On a pu observer :

- une hypermonocytose (MALLARME (96)).
- présence de plasmocytes,
- parfois des éléments lympho-réticulaires ou lympho-plasmocytaires,
- quelques érythroblastes, métamyélocytes ou myélocytes.
- une hyperlymphocytose nette (LOHR (91), WALDENSTROM (157)) et une augmentation du taux des lymphocytes P.A.S. positifs (VEYRET (150), MORETTI (105)).

3) Les plaquettes

Leur taux est normal ou diminué.

La thrombopénie aggrave le syndrome hémorragique.

b) Les ganglions

L'adénogramme a été étudié par de nombreux auteurs (MALLARME (97), CREYSSEL (39), FRUHLING (56)).

Le tissu ganglionnaire est homogénéisé avec densification du réseau réticulinique. Les nodules lymphoïdes sont presque complètement effacés. Les sinus, persistant en général, sont envahis par des infiltrats lymphoïdes. Les éléments réticulaires peuvent proliférer par endroits.

On retrouve habituellement trois types cellulaires qu'on peut à bon droit qualifier de spécifiques :

- des cellules lymphoïdes,
- des cellules plasmocytaires à différents stades de maturation,
- des cellules intermédiaires lympho-plasmocytaires : les cellules lympho-réticulaires de Rohr ou "plasmocytes lymphocytoïdes" de FRUHLING (56) qui se distinguent des lymphocytes par un noyau échancré, nucléolé avec un réticulum chromatinien plus clair, et un cytoplasme plus abondant, plus dense et plus basophile.

Parfois, on trouve aussi des mastocytes.

Un envahissement de la graisse péri-ganglionnaire est assez fréquent, sans destruction de la capsule (VEYRET (150)).

Du point de vue histo-chimique on rencontre souvent des dépôts intra-vasculaires et inter-cellulaires P.A.S. positifs. Une substance P.A.S. positive existe aussi à l'intérieur du cytoplasme de ces cellules lymphoïdes, sous forme de granulations ou de vacuoles P.A.S. positives. LANGLOIS (83) propose une classification histo-chimique des cellules lymphoïdes :

- 1° groupe : cellules P.A.S. négatives,
- 2° groupe : cellules P.A.S. positives, parmi lesquelles on

distingue deux types :

- type 1, le plus fréquent, dont les cellules contiennent de petites granulations très colorées.
- type 2, où on trouve des granulations volumineuses uniques ou multiples, réalisant l'aspect des corps de Russel.

Une particularité histologique est la présence de vacuoles ou corps intra-nucléaires (DUTCHER (49), FRUHLING (56)). Ces formations arrondies se colorent fortement au P.A.S.

Toutes ces substances P.A.S. positives représentent une forme figurée d'un matériel stocké (FRUHLING (56)).

c) La moelle osseuse

La cytologie médullaire joue un rôle important dans l'établissement du diagnostic. De nombreux travaux ont été publiés notamment par ZOLLINGER, UNDRITZ (149), STOEKELE, LEVY, PORTE, KEMPF (143), FRUHLING (56).

La moelle est infiltrée par les cellules, que dans notre définition de la maladie de Waldenström nous avons qualifiées de spécifiques, à savoir les cellules lymphoïdes, les cellules plasmocytaires, les plasmocytes lymphocytoïdes et les cellules réticulaires (VEYRET (150), FRUHLING (56)). ZOLLINGER distingue quatre types de modifications de la moelle :

- un aspect de lymphocytose polymorphe où l'on rencontre à la fois des lymphocytes, des prolymphocytes, des lymphoblastes.
- un aspect lymphocytaire monomorphe dont le diagnostic différentiel avec une leucémie lymphoïde chronique est très difficile,
- une plasmocytose importante (WANNER (158), LOEPER (90)),
- une prédominance de cellules réticulaires ou blastiques à formes variées.

Quelques auteurs ont décrit des cellules de Mott ou cellules mûriformes (DREYFUS (47)). Ces cellules ont été découvertes dans le liquide céphalo-rachidien d'une trypanosomiase, dans la moelle de certains cas d'hyperglobulinémies, dans un cas de maladie de Kahler. Il s'agit de plasmocytes dont le cytoplasme est envahi par de nombreuses cavités. Le contenu des vacuoles est un matériel P.A.S. positif.

La présence de mastocytes a été signalée par UNDRITZ (149).

Le réseau de réticuline est densifié dans 60 % des cas environ.

Cependant, dans quelques cas la moelle conserve un aspect normal (KAPPELER (80), CREYSSEL (39), BRAUNSTEINER (23), MARTIN (99), FIERE (53)), encore faut-il tenir compte du fait que l'aiguille de la ponction sternale ne tombe pas toujours sur un territoire pathologique. Parfois la ponction sternale est blanche ; l'examen de la moelle doit alors se faire par trépano-ponction ou biopsie.

Ajoutons ici les résultats d'une étude de la moelle au microscope électronique par FRUHLING (56).

Il a décrit deux types cellulaires : un type lymphoïde et un type plasmocytaire.

- Le réticulum lymphoblastique : plages de cellules reliées par des ponts cytoplasmiques. Le noyau, souvent homogène et dense, plus ou moins irrégulier, présente des encoches. Il renferme un nucléole dense. Le cytoplasme contient des grains et des vésicules parfois disposées en chaînettes. Les mitochondries se groupent près du noyau. Le complexe golgien est peu développé. Ces cellules ont donc l'aspect de lymphoblastes réticulaires.

- Les éléments plasmocytaires : les éléments de l'ergastoplasme s'enroulent à la périphérie de la cellule. L'appareil de Golgi, près du noyau, est riche en vésicules et en granulations. Les mitochondries se disposent autour de la zone golgienne. Un certain nombre de plasmocytes jeunes présentent des images de stockage, réalisant ainsi l'aspect des cellules de Mott.

d) La rate

La cytologie de la rate ne donne guère de résultats concluants. Son étude revêt néanmoins une certaine importance pour le diagnostic différentiel.

Les follicules de Malpighi sont souvent en régression. Les infiltrats cellulaires sont presque toujours polymorphes et les plasmocytes sont retrouvés fréquemment, contrairement à la leucémie lymphoïde chronique.

L'hémosidérose est parfois importante.

C - ELEMENTS DE CYTOGENETIQUE

Une découverte capitale a été en 1960, l'observation par BOTTURA (20) d'anomalies chromosomiques dans la maladie de Waldenström. Il a pu isoler un chromosome supplémentaire de grande taille dans des cellules de moelle osseuse.

De nombreuses observations furent publiées depuis (GERMAN (59), BERNIRSCHKE (13), FERGUSON (51), DIET (43), SELIGMANN (138, 139, 140),

BROUSTET (25, 26, 27), BERAUD (9), PFEIFFER (118), RANNOU (121).

BERNIRSCHKE appelle ce chromosome surnuméraire le chromosome "W". Sa taille est proche de celle d'un chromosome A 1 ou A 3. Le centromère peut être en situation médiane, télocentrique ou parfois intermédiaire.

On a en outre constaté des anomalies de nombre et de structure des autres chromosomes, perturbations considérées jusqu'à présent comme secondaires.

Rappelons que des anomalies chromosomiques ont été décrites dans des cellules cancéreuses, dans la leucémie myéloïde chronique (présence d'un petit chromosome acrocentrique de taille inférieure aux éléments du groupe C, baptisé Ph 1, du nom de la ville où il fut isolé la première fois : Philadelphie), dans la leucémie lymphoïde chronique et dans les leucémies aiguës (GRIFFET (62)).

Toutes ces affections ont un caractère commun : leur malignité.

Cependant, il semble que le chromosome "W" soit spécifique de la maladie de Waldenström et on peut logiquement songer à une relation entre ce chromosome supplémentaire et la protéine anormale. MORETTI a déclaré récemment (106) : "La maladie de Waldenström est une maladie privilégiée, car elle nous présente une expression biomoléculaire saisissable, où, à une anomalie chromosomique parfaitement définie, répond une modification protéique d'une égale netteté. A son propos, la formule "un gène, une enzyme" devient plus justement "un chromosome, une chaîne polypeptidique".

D - CONCLUSION

Les analyses biochimiques, par la mise en évidence de la présence excessive d'une macroglobuline IgM anormale, permettent un véritable diagnostic de laboratoire de la maladie de Waldenström.

L'hémogramme est important parce qu'il élimine une leucémie. Nous avons signalé plus haut l'exception constituée par les rares formes leucémiques de la maladie.

Le myélogramme est un critère important pour le diagnostic : les trois aspects cellulaires spécifiques, disposés en infiltrats polymorphes ou monomorphes, confirment formellement la macroglobulinémie de Waldenström.

En se basant sur la cytologie, FRUHLING (56) propose de classer la maladie de Waldenström dans le groupe des leucoses, comme une "maladie de système, non destructrice, monomorphe, lympho-plasmocytaire". Cet auteur estime en effet que le polymorphisme cellulaire n'est que relatif, en raison de la parenté étroite entre les cellules réticulaires, lymphoïdes, plasmocytaires et lympho-plasmocytaires.

La cytogénétique, par la découverte du chromosome "W", ouvre des horizons nouveaux pour la connaissance de la maladie de Waldenström.

CHAPITRE III

LES CINQ OBSERVATIONS
DU SERVICE DE MEDECINE DE L'HOPITAL CIVIL DE HAGUENAU

Observation n°1

Monsieur K. Joseph, âgé de 58 ans, est admis dans le Service de Médecine le 24.6.59 pour fièvre irrégulière, asthénie intense, amaigrissement. Le médecin traitant avait trouvé une hépatomégalie. La fièvre capricieuse était apparue quatre semaines auparavant environ.

Dans les antécédents nous n'avons trouvé rien de particulier.

A l'examen clinique on note : une température de 37° à 38° le matin et de 39° à 40° le soir. L'examen cardio-pulmonaire est normal. Abdomen souple, Foie débordant de trois travers de doigt le rebord costal ; la rate n'est ni palpable, ni percutable. Dans les creux axillaires on localise deux ganglions de la taille d'une noisette, durs, mobiles, non douloureux. L'examen neurologique est normal.

Les examens complémentaires donnent les résultats suivants :

- urines albumine traces
- sucre négatif
- sédiment normal.

- numération sanguine

GR	3.350.000	
Hb	75 %	
GB	3.500 dont	
	poly neutro	48 %
	lympho	39 %
	mono	10 %
	baso	2 %
	éosino	1 %.

- BW négatif

- VS 130/140

- Hanger négatif

- Urée 0,43

- Widal négatif

- Wright négatif

- électrophorèse	protéines totales	87 gr./l.
	albumine	33 %
	globulines alpha 1	8 %
	globulines alpha 2	16,2 %
	globulines bêta	11,6 %
	globulines gamma	<u>31,2 %</u>

- Examen radiologiques :

thorax normal

colonne forte spondylarthrose
dorso-lombaire

bassin coxarthrose droite

transit normal

urographie IV : normale

genoux arthrose du genou droit.

- ECG normal.

- biopsie des ganglions axillaires :

1° biopsie : ganglion lymphatique de petite taille. La structure est effacée par une prolifération d'éléments lymphoïdes monomorphes, débordant la capsule ganglionnaire et se poursuivant d'une manière diffuse dans le tissu adipeux voisin. Leucémie lymphoïde ou sarcome lymphoblastique ? (Pr. LE GAL).

2° biopsie : le diagnostic est aussi difficile et incertain. Infiltration diffuse du tissu adipeux ou fibreux périganglionnaire par des éléments de la lignée lymphoïde. Il ne s'agit pas d'un processus inflammatoire. Possibilité d'un sarcome lymphoblastique.

- Deux ponctions sternales sont tentées, mais nous ne pouvons ramener la moindre parcelle de moelle.

Le malade reste hospitalisé jusqu'au 2.2.1960. Il est traité par des corticoïdes, antibiotiques (Pénicilline, Tifomycine, Streptomycine). La fièvre persiste malgré ce traitement, mais en diminuant d'intensité, ne dépassant plus 38° le soir. On entreprend également un traitement de moutarde à l'azote mais sans obtenir le moindre résultat. Les derniers examens de sang donnent les résultats suivants :

- numération	GR	3.100.000	
	Hb	60 %	
	GB	5.200	
		poly neutro	69 %
		éosino	2 %
		lympho	23 %
		mono	6 %.

- VS 134/143

Deuxième hospitalisation le 24.6.1960 pour poussées fébriles à 39°-39°5 presque tous les soirs, asthénie.

A l'examen nous notons l'apparition de nouvelles adénopathies axillaires, cervicales, inguinales ayant les mêmes caractères que lors de la première hospitalisation : dures, mobiles, indolores, ne dépassant pas la taille d'une noisette. La rate est maintenant nettement palpable. L'examen neurologique montre une parésie avec hypoesthésie des deux membres inférieurs, abolition du réflexe rotulien gauche, abolition des deux réflexes achilléens, abolition du réflexe cutané plantaire des deux côtés.

Les examens complémentaires :

- numération sanguine :

GR	<u>2.800.000</u>	
Hb	<u>50 %</u>	
GB	4.600 dont	
	poly neutro	50 %
	lympho	40 %
	mono	4 %
	cellules jeunes à nucléoles	6 %.

- VS 149/158

- myélogramme par ponction sternale : envahissement par des cellules lymphoïdes :

pronormoblastes	2 %
normo basophiles	5 %
polychromato	13 %
oxyphiles	18 %

myélocytes	20 %
méta	6 %
poly neutro	17 %
cellules lymphoïdes	<u>57 %</u>

- plaquettes 28.000

- électrophorèse:

protéines totales	49,4 gr/l.
albumine	28,2 %
globuline alpha 1	8,6 %
globuline alpha 2	16,2 %
globuline bêta	10,8 %
globuline gamma	<u>36,2 %</u>

- immuno-électrophorèse : confirme que l'augmentation des gammaglobulines correspondait à une macroglobulinémie bêta-2-M.

Le trait bêta-2-M est, en effet, très accentué.

En traitant le sérum du malade avec un antisérum épuisé par une gammaglobuline humaine, le trait bêta-2-M pathologique persiste. Il disparaît si on traite le sérum du malade avec un antisérum épuisé par une macroglobuline humaine bêta-2-M.

- ultracentrifugation (Institut des Macromolécules). Confirme l'existence d'une macroglobuline.

Le diagnostic de maladie de Weldenström est donc confirmé par tous les critères possibles. L'évolution est encore longue. La paraplégie s'aggrave progressivement, de même que l'anémie. En effet, le 4.11.1960, les résultats de laboratoire sont :

- numération GR 1.350.000
 Hb 22 %
 GB 3.300 dont :

- | | | |
|-----------------------------|--|------|
| | poly neutro | 60 % |
| | lympho | 33 % |
| | mono | 7 % |
| - plaquettes | 94.000 | |
| - VS | 170/172 | |
| - myélogramme de contrôle : | <u>aplasie médullaire avec envahisse-</u>
<u>ment par des cellules lymphoïdes : 78 %.</u> | |

Le malade est traité par des corticoïdes, antibiotiques, transfusions fréquentes, sans résultat. La fièvre irrégulière persiste. L'état général devient de plus en plus mauvais au fur et à mesure que l'anémie s'aggrave. La rate devient énorme. La paraplégie s'accroît. Une dernière étude de la crase sanguine donne les résultats suivants :

- chute importante des plaquettes : 30.000
- TS 2 mn 30
- TC 4 mn
- prothrombine 69 %
- test de tolérance à l'héparine : légère hypocoagulabilité.
- fibrinogène 6,5 gr/l.
- thromboélastogramme : hypocoagulabilité
- fond d'oeil : sensiblement normal avec cependant apparition d'un courant granuleux dans les veines (segmentation de la colonne sanguine).

Vers la fin de décembre 1960, l'état du malade s'aggrave de plus en plus. Un purpura généralisé apparaît ainsi que des épistaxis répétées. Après une période hypothermique durant un ou deux jours, il meurt le 30.12.1960.

L'autopsie donne les résultats suivants :

1) Ganglions lymphatiques : L'aspect est très voisin de celui des ganglions biopsiés : dans le cadre des structures préexistantes et sans destruction de celles-ci, il existe une très nette hyperplasie qui consiste en des éléments mononucléés dont la plupart sont d'aspect lymphoblastique, mais on trouve également des plasmocytes, des mastocytes moins abondants que les plasmocytes, et une hyperplasie du rétothélium des sinus. Le tissu conjonctivo-adipeux péri-ganglionnaire est largement infiltré par de tels éléments réticulo-lymphoblastiques et plasmocytaires avec des mastocytes.

2) Myocarde : Présence de petits infiltrats lymphocytoïdes, plutôt pauvres en plasmocytes dans le tissu adipeux sous-épicaudique et entre les faisceaux de fibres myocardiques. Par ailleurs, rares petits cals scléreux péri-vasculaires sans oblitération artérielle. Les fibres myo-cardiques elles-mêmes montrent des altérations granuleuses qui sont vraisemblablement de signification cadavérique. Adipose modérée mais nette de la paroi du ventricule droit.

3) Foie : infiltrats modérés dans les espaces portes, discrets mais absolument diffus et systématisés dans la paroi des capillaires sinusoides, d'éléments à prédominance lymphocytaire et lymphoblastique. Par ailleurs, stéatose diffuse parcellaire à prédominance péri-portale et petits foyers de dégénérescence granulo-vacuolaire dans les zones centro-lobulaires.

4) Surrénales : Vidange cortico-surrénalienne très prononcée avec début d'atrophie ne laissant subsister que de rares spongiocytes dans la zone fasciculée. Le tissu adipeux péri-surrénalien contient de très nombreux foyers d'infiltrats à prédominance lymphocytaire et lymphoblasti-

que, mais dans lesquels on retrouve des plasmocytes et des mastocytes.

5) Reins : Nombreux infiltrats interstitiels dans le cortex et nombreux foyers cellulaires dans la graisse du hile, de même morphologie que ceux décrits précédemment. Par ailleurs, présence de très rares cylindres sans lésions dégénératives nettes ou d'atrocytose des cellules des tubes. Pas de lésions glomérulaires décelables.

6) Pancréas : Adipose diffuse, d'intensité modérée mais nette et présence de quelques infiltrats cellulaires surtout lympho-plasmocytaires dans le tissu adipeux.

7) Poumons : Petits foyers d'alvéolite oedémateuse et fibrino-leucocytaire considérés comme de nature inflammatoire et non pas en rapport avec la maladie de système.

8) Rate : lésions complexes comportant d'une part une métaplasie-hyperplasie lympho-plasmocytaire diffuse avec atrophie des corpuscules de Malpighi, d'autre part, une hypersidérose considérable avec nombreux amas de macrophages chargés de pigments hémoglobiniques, et enfin, hyalinisation banale des artérioles.

9) Os et moelle osseuse : Ostéoporose d'intensité modérée. La moelle est extrêmement riche en cellules encore polymorphes comportant des éléments des différentes lignées mais surtout une nette hyperplasie-métaplasie réticulo-lymphocytaire et réticulo-plasmocytaire. Par ailleurs, nette hypersidérose également dans la moelle. Des infiltrats lymphoïdes et plasmocytaires se retrouvent dans le périoste et dans le tissu conjonctivo-adipeux immédiatement avoisinant.

Conclusion

- 1) Maladie de système, maligne, du type de la maladie de Waldenström.
- 2) Broncho-pneumonie nodulaire. (Pr. BATZENSCHLAGER).

Etude au microscope électronique de la moelle osseuse (STOECKEL (142)).

Les cellules lymphoblastiques se reconnaissent à leur noyau dense, homogène, souvent encoché, à leur cytoplasme plus ou moins riche en fines vésicules et en grains de Palade libres, à leurs mitochondries trapues, denses, régulièrement cloisonnées par leurs crêtes internes. Les ponts inter-cytoplasmiques sont fréquents. Tous les stades s'observent entre les cellules réticulaires et les éléments lymphoïdes mûrs. Ces plages cellulaires correspondent au "reticulum lymphoblastique" décrit par FRUHLING.

Des cellules réticulaires évoluant aussi par plages dans une direction plasmocytaire. Le noyau s'arrondit, devient homogène et dense, le cytoplasme se remplit de vésicules ergastoplasmiques qui se transforment en citernes. L'appareil de Golgi se développe. Un centriole est parfois retrouvé dans la zone golgienne. A des stades très précoces d'évolution, ces cellules peuvent déjà présenter des phénomènes de stockage : sacs ergastoplasmiques remplis d'une substance floconneuse colorable au P.A.S.

L'évolution plasmocytaire est surtout observée autour des capillaires et des sinus. Autour des capillaires on observe une prolifération d'éléments péricytaires, primitivement enveloppés par un dédoublement de la basale du vaisseau. Ces cellules évoluent dans un sens lymphoblasti-

que et surtout plasmocytaire. La basale, au début persiste délimitant des flots de cellules isogéniques. La confluence de ces replis est responsables de la formation de bandes épaisses et denses de substance basale englobant des prolongements cellulaires. Les éléments endothéliaux sont turgescents et colmatent plus ou moins complètement la lumière du capillaire où l'on peut voir un globule rouge comprimé ou un dépôt de substance granuleuse.

Des leucocytes éosinophiles et neutrophiles se retrouvent dispersés parmi les éléments réticulaires. Un certain nombre de cellules réticulaires présentent une fonction macrophagique et contiennent des inclusions de type lysosome.

Des mégacaryocytes peuvent s'observer à divers stades d'évolution : ils se reconnaissent par leur noyau très découpé, leur cytoplasme sombre, riche en organites. La citerne périnucléaire et les vésicules du réticulum cytoplasmique sont souvent dilatées. La matrice cytoplasmique apparaît plus dense que dans les autres cellules et présente un aspect vaguement fibrillaire ; elle renferme des mitochondries de petite taille et de nombreux granules éosinophiles. On observe toujours une couche de cytoplasme périphérique dépourvu d'organites, d'aspect finement fibrillaire ou granulaire. Les contours cellulaires sont irréguliers, grossièrement digités. A partir des vésicules du réticulum cytoplasmique s'élaborent de longs tubules à paroi lisse qui s'enroulent pour délimiter des territoires cytoplasmiques renfermant les divers organites de la cellule. Les régions ainsi circonscrites pourraient correspondre aux futures plaquettes.

Commentaire

Le diagnostic de maladie de Waldenström a été établi par le myélogramme, l'immuno-électrophorèse et l'ultracentrifugation.

Au début, les seules manifestations étaient une fièvre capricieuse et une hépatomégalie. Par la suite, le tableau s'est complété : apparition d'une adéno-splénomégalie, d'une anémie intense, d'un syndrome hémorragique, d'une paraplégie. A noter la présence d'un courant granuleux veineux typique au fond d'oeil.

L'évolution a été très rapide, puisque seulement 19 mois se sont écoulés depuis les premiers symptômes jusqu'au décès.

Observation n° 2

Madame M. Julie, âgée de 77 ans, est admise dans le Service de Médecine le 13.8.1962, pour douleurs de la région de l'hypochondre droit, asthénie, anorexie, transpiration, épistaxis fréquentes, douleurs angineuses à l'effort. Le début de ces symptômes remonte à environ deux mois.

Dans les antécédents, nous notons un ictus en 1960 avec hémiplégie droite qui avait bien régressé.

A l'examen clinique : la palpation de l'abdomen montra une rate descendant jusque dans la fosse iliaque gauche. Le foie semble de taille normale. Plusieurs petites adénopathies sont décelables dans les deux creux axillaires et dans les deux plis inguinaux. Ces ganglions sont

de consistance dure, non douloureux et mobiles sous la peau. A l'auscultation du coeur, on entend un souffle systolique d'insuffisance mitrale fonctionnelle. La tension artérielle est de 16/10. Les pouls périphériques passent normalement. L'examen pulmonaire est normal. Au point de vue neurologique, il persiste un signe de Babinski à droite. Sur la peau on constate quelques échymoses spontanées au niveau des avant-bras. Enfin, la température est normale.

Les examens complémentaires effectués au cours de cette première admission donnent les résultats suivants :

- Formule sanguine : GR 3.200.000
- Hb 38 %
- GB 10.000 dont
- poly neutro 42 %
- éosino 0 %
- baso 1 %
- lympho 49 %
- mono 8 %
- VS 143/145
- Urée 0,41 gr/l.
- Glycémie 1,10 gr/l.
- Hanger positif à +++
- B W négatif
- Urines traces d'albumine
- sédiment sp.
- Signes du lacet négatif
- Plaquettes 132.000
- Prothrombine 25 %
- T.S. : 3 mn
- T.C. : 19 mn

- Test de tolérance à l'héparine : hypocoagulabilité avec indice T/P = 0,8.
- Thrombodynamogramme : hypocoagulabilité nette avec constante $r = 27$ (normal de 13 à 18).
 $K = 14$ (normal de 4,5 à 6,5), $r + K = 41$ (normal de 17,5 à 24,5) et constante $a = 50$ (normal de 53 à 64).
- Electrophorèse : Protéines totales = 88 gr/l.

Albumine	31 %
globuline alpha 1	4,7 %
globuline alpha 2	7,2 %
globuline bêta	<u>43 %</u>
globuline gamma	14 %
- Immuno-électrophorèse : Présence d'une quantité importante de macroglobuline bêta-2-M ou IgM, et dédoublement de la ligne des gammas.
- Myélogramme par ponction sternale.

normo baso	1 %
normo poly	4 %
normo ox	11 %.
myélocytes	14 %
métamyélo	1 %
neutro non segmentés	10 %
neutro segmentés	4 %
éosino	5 %
lymphocytes	<u>52 %</u>
plasmocytes	14 %.
- Examens radiologiques :

thorax :	coeur très augmenté
crâne :	normal

colonne : forte arthrose décalcifiante diffuse
 ostéophytique

Urographie I.V. : normale

- E.C.G. : rythme sinusal à 70 ; PQ = 0,16 ; QRS type gauche en D 1 et D 3 ;
T négatif en D 1, V 4, V 6, aVL ; signes d'ischémie en V 4 et
V 6 ; troubles de la repolarisation en V 5.
- Fond d'oeil : hémorragies rétiniennees.

La malade est traitée par transfusions sanguines, Cortancyl, radiothérapie sur la rate qui a ainsi considérablement diminuée de volume. Elle quitte le service le 27.9.1962, légèrement améliorée.

Réhospitalisation le 5.11.1962 : très mauvais état général, pâleur, fébricule. La rate est nettement plus grande qu'au premier examen. L'anémie est importante :

GR	2.600.000	
Hb	50 %	
GB	6.000 dont	
	poly neutro	68 %
	éosino	2 %
	baso	0 %
	lympho	22 %
	mono	8 %.

Les autres examens complémentaires :

- VS 139/151
- Urée 0,69 gr/l.
- Urines : albuminurie légère

- Examens radiologiques :

Thorax infiltration floue très diffuse des deux
 plages pulmonaires, constituée de traînées
 et de petites images nodulaires.

Colonne vertébrale : fort tassement des corps vertébraux de D 7
 et D 8 avec forte angulation cyphotique second-
 aire.

Peu de temps après cette deuxième admission à l'hôpital, Madame
M. a fait une hémiplegie gauche et est décédée le 15.12.1962.

Commentaire

Forme adéno-splénomégalique avec syndrome hémorragique. Dans
ce cas le pic électrophorétique se situe au niveau des bêta-globulines.
Le diagnostic est confirmé par le myélogramme et l'immuno-électrophorèse.

On peut se demander si les ictus et le tassement vertébral sont
en rapport avec la maladie de Waldenström ou avec l'âge avancé de la
malade.

Observation n° 3

Monsieur D. Emile, âgé de 57 ans, est admis au Service de
Médecine le 1.6.1962, pour mauvais état général, pâleur, asthénie très

importante et douleurs au niveau de la colonne lombaire. Le début de ces troubles est imprécis mais remonte à environ 6 mois.

Dans les antécédents personnels et familiaux il n'y a rien de particulier à signaler.

A l'examen clinique, nous sommes en présence d'un homme de bonne constitution, un peu amaigri et pâle. La température est normale. L'auscultation cardiaque est normale. Tension artérielle à 18/10. L'examen des poumons ne montre ni râles, ni souffles, ni matité. L'abdomen est souple, le foie dépasse de trois travers de doigt le rebord costal, la rate n'est ni palpable ni percutable. Il n'y a pas d'adénopathies cliniquement décelables. L'examen du système nerveux est absolument normal. Par contre, on note des œdèmes des membres inférieurs.

Les examens complémentaires :

- Urines	albumine	0,75	
	sucres	négatif	
	sédiment	hématies +, et rares cylindres granuleux, rares globules blancs.	
		Présence de protéines de Bence-Jones.	
- Urée	0,71	°/°°	
- Glycémie	0,90		
- VS	<u>109/137</u>		
- Tests hépatiques perturbés à	+++		
- Numération sanguine :			
	GR	<u>2.500.000</u>	
	Hb	55 %	
	GB	7.200 dont	
		poly neutro	58 %

éosino	3 %
lympho	30 %
baso	0 %
mono	9 %

- Owren : 60 %
- Test de tolérance à l'héparine : normal
- Electrophorèse : Protéines totales : 90 gr/l.

albumine	33 %
globuline alpha 1	1,5 %
globuline alpha 2	6 %
globuline bêta	17 %
globuline gamma	<u>42,5</u> %
- E.C.G. : tachycardie à 100 ; bas-voltage de QRS en D 1, D 2, D 3 ;
abaissement de ST en V 6.

Par la suite, une nouvelle formule sanguine du 15.6.62
montrait :

GR	2.300.000	
Hb	55 %	
GB	5.300 dont poly neutro	40 %
	éosino	1 %
	lympho	<u>58</u> %
	mono	1 %
	baso	0 %

- Immuno-électrophorèse : forte augmentation exclusive des bêta-2-M globulines.
- Myélogramme par ponction sternale :

pronormoblastes	1 %
normoblastes baso	12 %
normoblastes poly	23 %
normoblastes ox	18 %
promyélocytes	0 %
myélocytes	17 %
métamyélocytes	7 %
neutro non segmentés	26 %
neutro segmentés	29 %
éosino	4 %
lymphocytes	9 %
monocytes	0 %
plasmocytes	8 %
cellules réticulaires	0 %

- Fond d'oeil : cataracte bilatérale.

- Examens radiologiques :

Thorax :	normal
Urographie I.V. :	non faite en raison de l'azotémie
Transit	normal
Lavement	normal
Colonne	spondylarthrite ostéo-phytique avec de gros ponts osseux ; pas de calcification.
Crâne	normal.

On peut donc affirmer le diagnostic de maladie de Waldenström, à forme anémique et néphritique.

Le malade est traité par des corticoïdes et des transfusions. Il quitte le Service le 17.8.1962, avec une urée de 0,62, une anémie

avec 3.650.000 GR, 65 % Hb, et 7.000 GB. Dans les urines on note encore une albuminurie de 0,50 gr./l. avec quelques GR et GB dans le sédiment.

Deuxième hospitalisation trois ans plus tard, le 16.9.1965.

Le tableau clinique a changé. Un très important épanchement pleural se manifeste à droite, avec, à l'examen une matité totale de l'hémithorax droit et un silence respiratoire. La dyspnée est moyenne. Une ponction pleurale permet de retirer 1800 cc sans vider la cavité pleurale. Ce liquide contient de nombreux lymphocytes.

Par ailleurs, contrairement à ce qui s'était passé trois ans auparavant, il n'y a aucune anémie.

- Formule sanguine ;

GR	4.100.000		
Hb	93 %		
GB	6.000 dont	poly neutro	69 %
		éosino	0 %
		baso	1 %
		lympho	28 %
		mono	2 %

- Urines : albumine 0,65 gr/l.

quelques rares hématies dans le sédiment.

- Urée 0,80 gr/l.

- Glycémie 1,26 gr/l.

- Tests hépatiques : Hanger négatif

Mac Lagan négatif

Gros positif à 1,2.

- VS : 79/117

- Plaquettes : 107.000

- T.S. : 2 mn 30
- T.C. : 16 mn
- Prothrombine : 56 %
- Test de tolérance à l'héparine : hypocoagulabilité modérée.
- Myélogramme par ponction sternale : présence de nombreux lymphocytes réticulés et de plasmocytes
- Electrophorèse : Protéines totales : 59 g/l.

albumine	25 %
globuline alpha 1	7 %
globuline alpha 2	12 %
globuline bêta	9 %
globuline gamma	<u>47 %</u>

Par la suite, l'état du malade s'aggrave progressivement. Il faut ponctionner sa plèvre fréquemment : en 6 mois 17 ponctions de 1 à 2 litres chacune.

Finalement, l'albumine monte à plus de 3 gr/l. et l'urémie à 0,90 gr/l. L'anémie réapparaît avec une formule sanguine de :

GR	2.800.000	
Hb	57 %	
GB	5.300 dont poly neutro	50 %
	éosino	5 %
	lympho	45 %

Le malade quitte le Service in extremis le 6.3.1966.

Commentaire

Il s'agit d'une maladie de Waldenström qui a évolué en quatre ans, d'abord sous le masque d'une néphrite chronique avec anémie, ensuite sous la forme d'une pleurésie séro-fibrineuse droite très importante.

Notons la présence d'une protéinurie de Bence-Jones.

Le diagnostic est confirmé par l'immuno-électrophorèse. Le premier myélogramme n'est pas très évocateur. Le deuxième par contre est tout à fait conforme à la maladie de Waldenström.

Observation n° 4

Monsieur L. Chrétien, âgé de 76 ans, est admis dans le Service de Médecine le 4.12.1965 pour purpura et hémorragie digestive avec méloena. Le malade nous signale qu'il présente depuis deux mois environ une anorexie importante et un amaigrissement de 6 à 8 kg. Le purpura généralisé existe depuis au moins 6 semaines.

Dans les antécédents, nous ne notons rien de particulier.

A l'examen clinique, nous constatons les nombreuses taches purpuriques et les pétéchies dans presque toutes les régions cutanées ; une pâleur très importante. Pas de fièvre. L'examen cardiaque et pulmonaire

est cliniquement normal. L'abdomen est parfaitement souple, le foie dépasse à peine le rebord costal, par contre, la splénomégalie est évidente ; la rate dépasse de 4 travers de doigt environ le rebord costal. Les fosses lombaires sont libres. L'examen neurologique est normal. Toucher rectal normal. Aucune adénopathie n'est décelable.

Les examens complémentaires donnent les résultats suivants :

- Numération sanguine :

GR	<u>2.850.000</u>		
Hb	44 %		
GB	5.200 dont poly neutro	88 %	
	éosino	0 %	
	baso	0 %	
	lympho	11 %	
	mono	1 %	

- Plaquettes 143.000
- VS 150/153
- Prothrombine 54 %
- Urée 1,56 gr/l. ensuite 0,52 gr/l.
- Glycémie 1,36 gr/l.
- Phosphatases acides 0,80
- Cholesterol 1,10 gr/l.
- B W négatif
- Hémoculture stérile
- Urines albumine négatif
sucre négatif
quelques hématies dans le sédiment.
- Electrophorèse : protéines totales : 64 gr/l.
albumine 30 %

globuline alpha 1	5 %
globuline alpha 2	8 %
globuline bêta	7 %
globuline gamma	<u>50 %</u>

- E.C.G. : tachyarythmie.

- Immuno-électrophorèse : présence d'une macro-globuline bêta-2-M ou IgM en quantité importante.

- Fond d'oeil : pas de signe d'hémopathie.

- Ponction sternale blanche.

L'évolution devait être rapide. Après 10 jours d'hospitalisation, le malade a fait une hémorragie cérébrale terminale.

Commentaires

Dans ce cas nous n'avons pas de myélogramme pour confirmer le diagnostic de maladie de Waldenström de façon certaine. Les résultats de l'immuno-électrophorèse, de l'électrophorèse et de la VS sont cependant très évocateurs.

Observation n° 5

Monsieur K. Auguste, âgé de 65 ans, est admis dans le Service de Médecine le 16.3.1966, pour asthénie, baisse de l'état général, clochers fébriles paroxystiques et oedèmes des membres inférieurs. Le début de ces signes remonte à environ trois mois.

Dans les antécédents personnels et familiaux, on ne note rien de particulier.

A l'examen clinique, nous sommes en présence d'un homme de constitution moyenne, non amaigri. La température est normale les premiers jours après l'admission. Le premier clocher fébrile à 38°5 apparaît au 9^e jour d'hospitalisation. Par la suite plusieurs poussées à 38°5, 39° et même 40°2 se manifestent, avec un intervalle de plusieurs jours où la température reste tout à fait normale. A l'examen pulmonaire nous notons des signes de bronchite mais aucun foyer de broncho-pneumonie. L'auscultation du coeur est normale. L'abdomen est souple. Le foie et la rate ne sont pas augmentés de volume. Dans la région cervicale, on décèle deux petites adénopathies dures et mobiles. L'examen neurologique est normal. Dans les régions malléolaires existe un oedème prenant le godet.

Les examens complémentaires :

- Numération sanguine :

GR	4.700.000		
Hb	72 %		
GB	9.500 dont :	poly neutro	50 %
		baso	1 %
		éosino	0 %
		lympho	45 %
		mono	4 %.

- VS : 98/107

- Urée : 0,31 gr/l.

- Glycémie : 0,92 gr/l.

- Electrophorèse : protéines totales : 76 gr/l.

albumine	39 %
globuline alpha 1	6 %

globuline alpha 2	13 %
globuline bêta	12 %
globuline gamma	<u>30 %</u>

- Immuno-électrophorèse : présence en quantité importante de IgM macro-
globuline typique

- Urines : albumine : traces
 sucre : négatif
 sédiment : normal

- Recherche de B.K. dans les crachats : négative.

- Tests hépatiques : Hanger : négatif
 Mac Lagan: négatif
 Gros : 2 cc

- Transaminases : GOT 17
 GPT 15

- Prothrombine : 45 %

- Owren : 49 %

- Cholestérol : 1,79 gr/l.

- B W : négatif

- Examens radiologiques :

 thorax accentuation diffuse de la trame broncho-
 vasculaire ; empâtement hilair bilatéral.

- E.C.G. : normal.

- Myélogramme : infiltration diffuse par des éléments lymphoïdes et
plasmocytaires.

lignée rouge

Proérythroblaste	0 %
Erythroblastes basophiles	0 %
" polychromatophiles	1 %
" oxyphiles	6,5 %

Lignée blanche

Myéloblaste	0 %
Promyélocytes	2 %
Myélocytes neutrophiles	18,5 %
" éosinophiles	2 %
" basophiles	0 %
Métamyélocytes neutrophiles	10,5 %
" éosinophiles	0 %
" basophiles	0 %
Polynucléaire neutrophiles	19 %
" éosinophiles	3 %
" basophiles	-
Lymphoblastes	-
Lymphocytes	32,5 %
Monocytes	-
Plasmocytes	4,5 %
Mégacaryocytes	0,5 %
Cellules réticulaires	-

Le malade est traité par : Cortancyl, vitamines B 1, B 6, B 12, Pénicilline, Streptomycine. Légèrement amélioré par ce traitement, il quitte le Service le 16.5.66.

Deuxième hospitalisation le 9.2.1967, pour lipothymies, anorexie, oedème des membres inférieurs.

L'examen clinique donne des résultats identiques à ceux de la première hospitalisation: discret oedème malléolaire, signes de bronchite à l'examen pulmonaire, hypotension à 11/7.

Le deuxième bilan donne les résultats suivants :

- Numération sanguine :

GR	4.680.000		
Hb	80 %		
GB	11.200 dont poly neutro	58 %	
	éosino	1 %	
	baso	0 %	
	lympho	39 %	
	mono	2 %	

- VS : 119/123

- Urée 0,31 gr/l.

- Glycémie 0,94 gr/l.

- Tests hépatiques : Hanger +++

Mac Lagan ++

Gros 2 cc.

- Urines : sp

- Electrophorèse : protéines totales : 73 gr/l.

albumine	34 %
globuline alpha 1	6 %
globuline alpha 2	13 %
globuline bêta	12 %
globuline gamma	<u>35 %</u>

- Radiographie du thorax : signes de fibrose pulmonaire mais pas d'image pathologique nette.

Le malade est traité par Pénicilline, Colimycine et Cortancyl. Son état s'étant amélioré, il quitte le Service le 11.4.1967 pour revenir deux semaines après.

Troisième hospitalisation le 22.4.67, pour poussées hyperthermiques, dyspnée, hypotension et baisse de l'état général.

Examen clinique : homme très dyspnéique avec légère cyanose, toussant, ramenant des expectorations muco-purulentes. La température est de 39° à l'admission. A l'auscultation pulmonaire, on entend des ronchus et des sibilants couvrant les deux champs pulmonaires. L'examen du coeur est normal. Ni le foie, ni la rate, ni les ganglions ne semblent augmentés de volume. L'examen neurologique est normal. Il n'y a cette fois-ci pas d'oedème aux membres inférieurs. La tension s'est maintenue à 10/7.

Le troisième bilan :

- Numération sanguine :

GR	4.300.000		
Hb	78 %		
GB	5.800 dont poly neutro	37 %	
	éosino	0 %	
	baso	0 %	
	lympho	62 %	
	mono	1 %	

- VS : 120/126

- Tests hépatiques très perturbés
- Urée 0,30 gr/l.
- Glycémie 0,90 gr/l.
- Transaminases normales
- Urines albumine : 0,20 gr/l.
sucres négatif
sédiment normal
- Prothrombine 32 %
- Fibrinogène 4 gr/l.
- Plaquettes 324.000
- Acide urique 52 mg
- Test de tolérance à l'héparine : hypocoagulabilité légère.
- Electrophorèse : albumine 33 %
globuline alpha 1 : 7 %
globuline alpha 2 : 12 %
globuline bêta 11 %
globuline gamma 37 %
- Immuno-électrophorèse : augmentation importante de l'IgM globuline
L'IgA est nettement diminuée.
- Fond d'oeil : discrète congestion veineuse.
- Examens radiologiques :
Thorax : densification hilare bilatérale ; réaction pleurale gauche ; scissurite droite.
Genoux, jambes, chevilles : arthrose mais pas d'image lacunaire.
- E.C.G. : normal.

Le malade a eu le même traitement que lors des précédentes

hospitalisations, et son mauvais état général, dû à des surinfections broncho-pulmonaires s'améliore assez nettement. L'hospitalisation reste cependant nécessaire.

Commentaire

Il s'agit donc d'une forme de maladie de Waldenström ayant un tableau de bronchite chronique à poussées paroxystiques, d'évolution lente.

Nous avons pratiqué des immuno-électrophorèses chez les membres de la famille que nous avons pu joindre, afin de confirmer éventuellement l'hypothèse d'une forme familiale de la maladie de Waldenström. Ces examens n'ont donné aucun résultat.

Nous venons d'apprendre qu'un cancer rénal a été trouvé récemment chez ce malade. Ceci n'exclut pas le diagnostic de maladie de Waldenström, qui est souvent associée à une affection néoplasique.

CONCLUSION

Nous avons décrit cinq cas de maladie de Waldenström, concernant quatre hommes et une femme, trois formes malignes rapides, une forme sub-aiguë (4 ans d'évolution) et une forme lente.

La symptomatologie est très particulière à chacun de ces malades, réalisant cinq formes cliniques différentes d'une même affection :
1° observation : forme fébrile avec hépatomégalie,

- 2° observation : Forme adéno-splénomégalique avec syndrome hémorragique,
- 3° observation : Forme pleurale après épisode de néphrite chronique
avec anémie,
- 4° observation : Forme hémorragique,
- 5° observation : Tableau de bronchite à répétition, avec découverte
récente d'un cancer rénal.

L'examen clinique ne suffit pas pour poser le diagnostic. Une immuno-électrophorèse et un myélogramme sont nécessaires pour un diagnostic positif. Mais avant d'entreprendre ces examens spécialisés, deux éléments, constamment retrouvés dans chacune des observations, nous ont permis d'orienter les recherches : une vitesse de sédimentation très accélérée et un pic à l'électrophorèse.

CHAPITRE IV

CLASSIFICATION DES FORMES CLINIQUES

Pour mieux souligner la diversité des aspects cliniques que revêt la maladie de Waldenström, nous avons tenté une classification des formes cliniques, sans tenir compte de leur fréquence.

A - Formes selon l'évolution

(cf. tableau n°3)

- 1) Formes malignes rapides, évoluant en moins de deux ans (obs. 1, 2 et 4 ; KAPPELER (80), OLMER (110)).
- 2) Formes sub-aiguës.
- 3) Formes lentes, chroniques et frustes restant parfois longtemps monosymptomatique (JAHNKE (70), MULLER (108), BICHEL (15), AUFDERMAUER (5)).

B - Formes symptomatiques

1) Formes hémorragiques :

- Epistaxis et gingivorragies
- Purpura et pétéchie (obs. n° 4)
- Hémorragie digestive (obs. n° 4)
- Hémorragie cérébro-méningée (obs. n° 4)
- Hémoptysie
- Hématurie
- Hémorragies rétinienne.

2) Formes adéno-splénomégaliqúes (obs. n° 2)

- Forme adénomégaliqúe
- Forme splénomégaliqúe (ASCENZI (3), HULE (66), LONG (92)).

3) Forme hépatomégaliqúe

(LOHR (91), REVOL (123), SCHAUB (131)) (obs. n° 1).

4) Forme anémique

(obs. n° 3, KAPPELER (80)).

5) Forme afébrile

(obs. n° 1).

6) Formes neurologiques

- Hémipplégie, paraplégie (MICHON (102), HAAS (63) (obs. n° 1)°.
- Tremblement parkinsonien ou hémiparkinsonien (KAPPELER (80)).
- Polynévrite (LAURELL (84), GARCIN (57)).
- Troubles auditifs et labyrinthiques
- Syndromes psychiatriques.

7) Formes pulmonaires :

- Bronchite chronique (obs. n° 5)
- Epanchement pleural (obs. n° 3) (GIROGUY (60), LELBACH (88)).
- Forme pseudo-néoplasique avec image systématisée à la radiographie (AUBERT (4)).

8) Formes rénales

- Tableau de néphrite chronique (obs. n° 3)
- Insuffisance rénale aiguë (BASTIN (7))
- Lithiase rénale.

9) Formes digestives :

- Syndrome ulcéreux (BOTHIER (17), CATTAN (32))
- Hématémèse.

10) Formes ictériques :

dans les cas d'anémie hémolytique (KAPPELER (80), WUHRMANN (161)).

11) Formes osseuses :

- Douleurs osseuses et images lacunaires à la radiographie (AUFDERMAUER (5), WANNER (158), FIERE (53)).
- Fractures spontanées et tassements vertébraux (LAYANI (87), (obs. n° 2)).

12) Formes oculaires :

- Baisse de l'acuité visuelle
- Cécité brutale (BOTHIER (18)).

13) Formes cutanées

(BOTHIER (18)).

14) Formes cardiaques

- Forme angineuse (DIET (43)).

C - Formes associées

- 1) A une tuberculose pulmonaire (DANRIGAL (41)).
- 2) A un zona.
- 3) A un herpès.
- 4) A une cryoglobulinémie provoquant un syndrome de Raynaud (MARTIN (99), MACKAY (94)).

5) A un cancer (13 % des cas : cf. tableau n° 2).

(SCHAUB (130), KAPPELER (80), WUHRMANN (162)).

- A un cancer du nez (KAPPELER (80)),
- A un cancer de la prostate (KAPPELER (80))
- A un cancer cutané
- A un cancer de la langue
- A un cancer de l'estomac
- A un cancer des voies biliaires
- A un cancer de l'utérus
- A un cancer primitif du foie (OLMAR (111)).
- A un cancer rénal (Obs. n° 5)).

D - Formes familiales

(BASCH (6), SELIGMANN (138, 139)).

CHAPITRE VSCHEMATISATION DES SIGNES CLINIQUES ET BIOLOGIQUES
PORTANT SUR 100 OBSERVATIONS DE MALADIE DE WALDENSTROM

Afin de donner de la maladie de Waldenström une image clinique plus complète, nous avons analysé 100 observations de la littérature et reporté sur trois tableaux les résultats concernant l'âge d'apparition de la maladie, la fréquence des signes cliniques et biologiques et l'évolution.

Les références sont les suivantes :

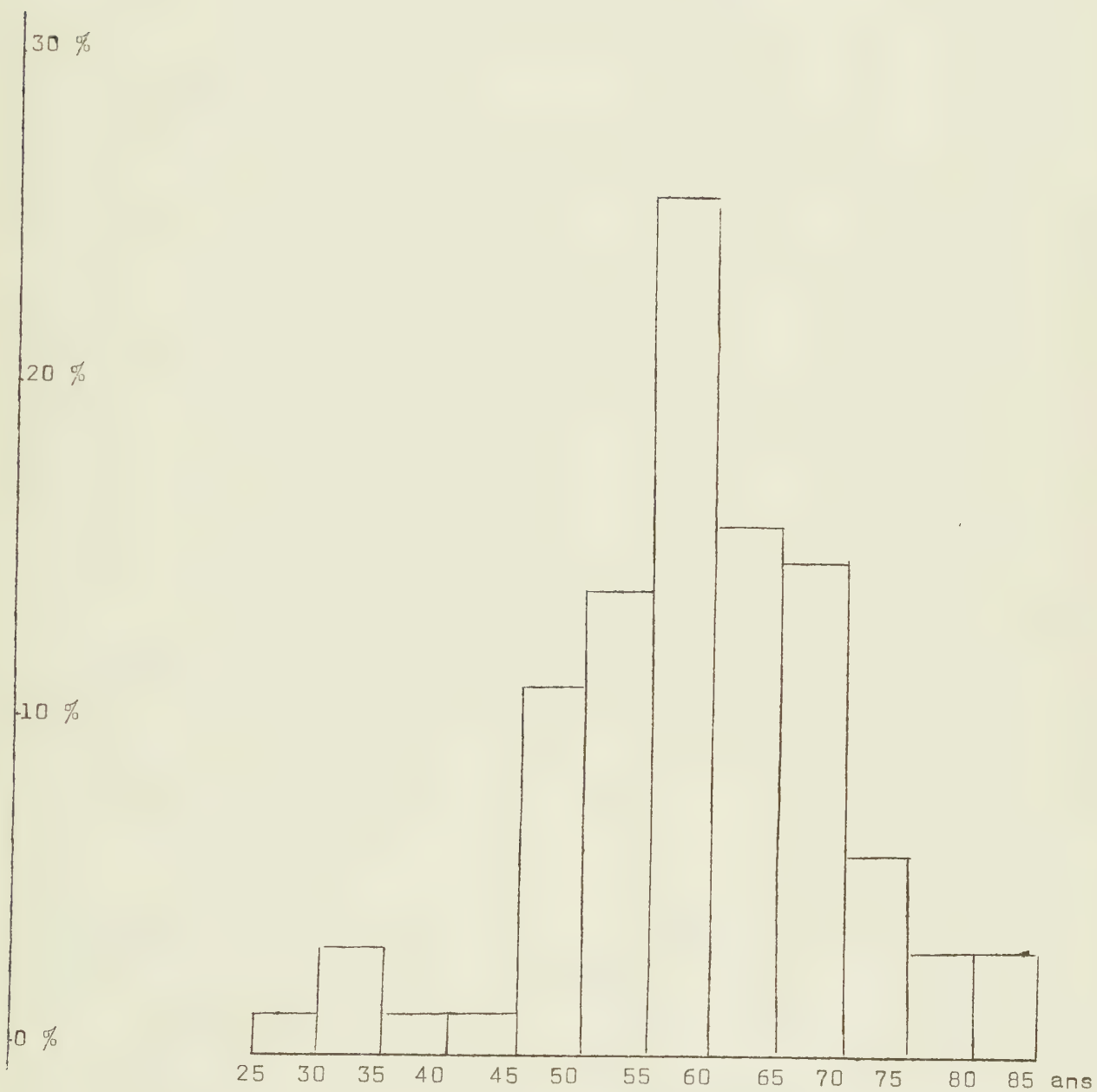
- 1) BASCH A. : A propos de 42 cas de macroglobulinémie de Waldenström.
Thèse Médecine, Paris, 1966.
- 2) BASTIN R., PETROVER M., SELIGMANN M. : Insuffisance rénale aiguë mortelle compliquant une maladie de Waldenström avec cryoglobulinémie.
Bull. Soc. Méd. Hôp. Paris, 118, 3 (1967), p. 259-272.
- 3) DIET J., SOLIGNAC H., DUCOS D. : Forme angineuse de la maladie de Waldenström. Etude biologique de la paraprotéinémie, des troubles de la coagulation et des anomalies chromosomiques. Presse Médicale, 33 (1967), p. 1701-1702.
- 4) OLMER J., MONGIN M., MURATORE R., DENIZET D. : Etude de 7 cas personnels de macroglobulinémie de Waldenström. Sang, 31, 5 (1960), p. 415-440.
- 5) GARCIN R., MALLARME J., RONDOT P., ENDTZ L.J. : Forme névritique de la macroglobulinémie de Waldenström. Sang, 31, 5 (1960), p. 441-445.
- 6) DEBRAY J., LEMAIRE A. : Particularités cliniques et hématologiques de deux cas de macroglobulinémie. Sang, 31, 5 (1960), p. 447-453.

- 7) CATTAN R., VESIN P., MILSTEIN J. : Macroglobulinémie de Waldenström. Formes frustes et limites. Sang, 31, 5 (1960), p. 455-458.
- 8) LOEPER J., DEBRAY J., LEMAIRE A. : Dysglobulinémie maligne hémorragique à type de réticulo-plasmocyto-sarcomatose. Sang, 31, 5 (1960), p. 459-463.
- 9) FIERE H. : Contribution à l'étude de la macroglobulinémie de Waldenström. A propos de huit observations. Thèse Médecine, Lyon, 1957.
- 10) FINE J.M., ENNUYER A., HELARY J. : Deux cas de sarcomes avec macroglobulinémie. Nouv. Rev. Franç. Hématol., 4 (1964), p. 375-381.
- 11) WASSERMANN L.R., GELIN G., LEE S. : Aspects cliniques et morphologiques de la macroglobulinémie de Waldenström (A propos de 10 observations inédites). Sang, 29 (1958), p. 633-665.
- 12) BOTHIER F. : La macroglobulinémie essentielle ou maladie de Waldenström Thèse Médecine, Lyon, 1961.
- 13) STRAUSS I., BIRO I., KALDOR I. : Ein Fall von Makroglobulinämie mit vorübergehend reversiblen Symptomen. Arch. Klin. Exp. Derm., 220 (1964), p. 96-104.
- 14) BONHOMME Y. : Chylothorax au cours d'une maladie de Waldenström. Thèse Médecine, Paris, 1966.
- 15) et nos cinq cas découverts à l'Hôpital Civil de Haguenau.

Tableau 1

Sexe : Hommes 71 %

Femmes 29 %.

Age d'apparition de la maladie de Waldenström

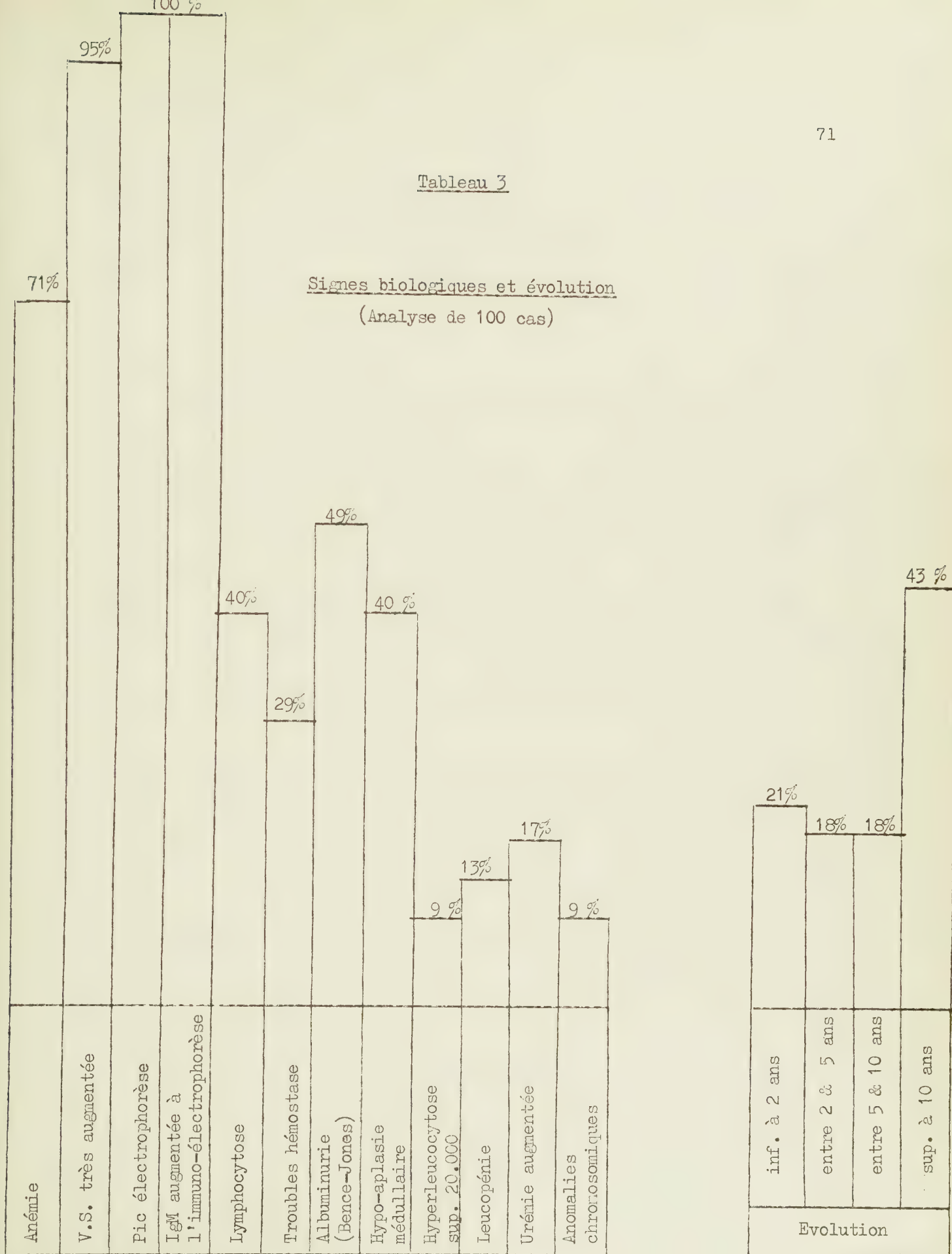
(Analyse de 100 cas)

Asthénie - Baisse état général	70 %
Adénopathies	62 %
Splénomégalie	60 %
Hépatomégalie	53 %
Fièvre	44 %
Syndrome hémorragique Purpura	44 %
Amaigrissement	38 %
Signes oculaires - FO.	32 %
Signes digestifs	27 %
Infections bactériennes et virales	23 %
Signes osseux (RX)	21 %
Signes pneumo- pulmonaires	20 %
Signes cutanés, prurit	20 %
Oedèmes	17 %
Signes neurologiques et psychiques	17 %
Signes cardiaques	11 %
Ictère	8 %
Associations à des cancers	13 %

Signes cliniques
(Analyse de 100 cas)

Tableau 3

Signes biologiques et évolution
(Analyse de 100 cas)



CONCLUSION

Ces trois tableaux permettent de constater :

- la prédominance masculine : 71 % ;
- l'âge optimum se situe entre 55 et 60 ans. Il s'agit de l'âge du début des manifestations cliniques considérées comme propres à la maladie de Waldenström;
- un groupement de signes très fréquents : baisse de l'état général, amaigrissement, hépato-adéno-spléno-mégalie, fièvre, syndrome hémorragique et signes oculaires ;
- la relative fréquence des formes malignes évoluant en mois de deux ans : 21 % ;
- les signes osseux radiologiques sont fréquents, mais nous avons aussi tenu compte des cas qui présentaient une ostéoporose importante ;
- l'association avec des cancers n'est pas rare : 13 % ;
- dans 9 % des cas, la formule sanguine avait au moins une fois durant l'évolution une formule leucémique : plus de 20.000 leucocytes ;
- la protéinurie est très fréquente : 49 % des cas. Il est vrai que nous avons intégré à ce groupe des albuminuries même légères.

CHAPITRE VI

DIAGNOSTIC DIFFERENTIEL

A - LES MACROGLOBULINEMIES SECONDAIRES OU REACTIONNELLES

Pour l'établissement du diagnostic différentiel, il faut éliminer d'abord les nombreuses affections où la présence de macroglobuline est un signe accessoire. Dans ces cas, il n'y a pas d'infiltration lympho-plasmocytaire de la moelle. Le pic électrophorétique est moins marqué : pic en dôme dans la plupart des cas. La macroglobulinémie disparaît souvent après guérison de la maladie causale. Etant donné l'extrême diversité de ce genre d'affections, nous nous contenterons d'en dresser une liste (KANZOW (77), CHARMOT (35), KAPPELER (80)).

a) Maladies infectieuses ou parasitaires

- 1) La trypanosomiase,
- 2) La toxoplasmose,
- 3) La bartonellose,
- 4) La lèpre,
- 5) L'hépatite virale (DI GUGLIELMO (45)).
- 6) Le Kala-azar (WALDENSTROM (154)).
- 7) La distomatose,
- 8) La syphilis congénitale (RACLE (120)).

b) Maladies rénales

- 1) Le syndrome néphrotique (QATTRIN (119)).
- 2) La néphrose lipoïdique (JAHNKE (73)).

c) Maladies hépato-spléniques

- 1) La cirrhose (CATTAN (34), JAHNKE (73), OLMER (111)).
- 2) L'hémochromatose,
- 3) La splénomégalie africaine ou maladie de Charmot (MOUHANA (107), ARON classe les macroglobulinémies en trois groupes (2) :
 - la maladie de Charmot,
 - les macroglobulinémies secondaires,
 - la maladie de Waldenström.

d) Certaines collagénoses

La maladie de Libman-Sachs.

e) Maladies rhumatismales

- 1) Rhumatisme dégénératif
- 2) Polyarthrite chronique évolutive.

f) Les hémopathies

- 1) Lymphosarcome (ABRAMS (1)).
- 2) Réticuloses (CLEVE (36)).

g) Certains cancers.

B - LES AUTRES AFFECTIONS VOISINES

De nombreuses maladies se rapprochent de la maladie de Waldenström, soit par des aspects cytologiques voisins, soit par une symptomatologie plus ou moins superposable. Les plus importantes sont la leucémie lymphoïde chronique et la maladie de Kahler.

a) La leucémie lymphoïde chronique

Les deux maladies se ressemblent beaucoup cliniquement. Mais l'hémogramme est très différent et il y a rarement une macroglobulinémie dans la leucémie lymphoïde. Il n'y a pas d'évolution plasmocytaire et pas de matériel P.A.S. positif.

Il existe pourtant des formes limites difficiles à classer : leucémie lymphoïde chronique avec macro-globulinémie secondaire ou maladie de Waldenström à forme leucémique (LAURELL (84), BRAUNSTEINER (22)).

b) La maladie de Kahler

Les nombreux points communs sont évidents et WALDENSTRÖM, lui-même, pour ses deux premiers cas publiés, avait d'abord pensé à une forme de début de la maladie de Kahler.

Les signes osseux et rénaux sont plus fréquents dans le myélome multiple, alors que l'hépatoadénosplénomégalie est très en faveur d'une maladie de Waldenström.

Dans la maladie de Kahler, il y a une augmentation de la bêta-2-A ou IgA globuline, et non de la IgM, et en principe, il n'y a pas de constituant lourd. Quelques exceptions ont été signalées par KAPPELER (81) et CREYSSEL.

Cytologiquement, on rencontre dans le myélome une culture pure de plasmocytes ; il n'y a jamais de cellules intermédiaires lympho-plasmocytaires (FRUHLING (56)).

c) La myélofibrose lymphoïde

Il s'agit d'un syndrome mal défini, cytologiquement très voisin de la maladie de Waldenström, mais on n'a jamais pu mettre de macroglobuline en évidence (DUHAMEL (48)).

d) Le sarcome lymphoblastique et réticulo-sarcomes

Il existe une différence cytologique essentielle : l'architecture adénoïde primitive est détruite dans le sarcome, alors qu'elle est respectée dans la maladie de Waldenström (Maladie de système non destructrice).

L'existence d'une macroglobuline est exceptionnelle dans le sarcome.

e) Réticulo-endothéliose (Hodgkin et B.B.S.)

On trouve parfois les cellules monstrueuses réticulo-histiocytaires dans le sang. La ponction ou biopsie ganglionnaire confirme le diagnostic. La présence d'une macroglobuline est très rare.

f) Le purpura hyperglobulinémique de Waldenström

Ce syndrome a été décrit en 1948 par WALDENSTROM (156). Il atteint plus souvent la femme et les globulines ont un poids moléculaire normal.

g) La cirrhose éthylique

La cirrhose peut avoir une symptomatologie semblable à celle de la maladie de Waldenström : hépato-splénomégalie, mauvais état général, tendance hémorragique, vitesse de sédimentation accélérée, hypergammaglobulinémie et tests de floculation perturbés. Mais il y a rarement une macroglobulinémie réactionnelle dans une cirrhose éthylique. Le médullogramme ne montre jamais d'infiltrat lympho-plasmocytaire.

h) La maladie des agglutinines froides

C'est une anémie hémolytique auto-immune chronique, survenant après cinquante ans, surtout chez l'homme, avec pâleur, sub-ictère, hépato-splénomégalie. Le froid déclenche des troubles vaso-moteurs des extrémités et des accès d'hémolyse aiguë intra-vasculaire avec hémoglobinurie. L'étiologie est inconnue. L'évolution est lente.

Cette maladie survient parfois au cours d'un lympho- ou réticulo-sarcome.

Dans certains cas on a découvert un taux élevé d'IgM globulines et des infiltrats lymphoïdes dans la moelle osseuse et les ganglions. Dans ces cas, le diagnostic différentiel avec une maladie de Waldenström est très délicat, sinon impossible (DREYFUS (46)).

CONCLUSION

Les syndromes cliniquement voisins de celui de la maladie de Waldenström sont nombreux. Les examens de laboratoire permettent cependant d'isoler la maladie de Waldenström. Nous avons signalé les rares exceptions où le diagnostic différentiel est très difficile.

CONCLUSION GENERALE

Dans ce travail nous avons rapporté cinq observations nouvelles de maladie de Waldenström.

Nous avons montré une fois de plus ce que tous les auteurs qui se sont occupés de la question ont vu, c'est-à-dire, la diversité des formes cliniques que revêt cette affection : formes hémorragiques, anémiques, adéno-splénomégaliqes, pulmonaires, rénales, osseuses, neurologiques, digestives, cutanées, oculaires.

Mais derrière cette façade, nous trouvons une même association de signes biologiques : augmentation des IgM macroglobulines, infiltrats lympho-plasmocytaires, pic à l'électrophorèse.

Le diagnostic est donc finalement moins difficile à faire qu'on ne le croit souvent, à condition d'y penser devant tout tableau clinique susceptible de l'évoquer. Chaque fois que l'on trouve une vitesse de sédimentation élevée qui ne fait pas sa preuve, il faudrait, d'une part, faire une ponction sternale, et d'autre part, une immuno-électrophorèse.

Si cette méthode se généralisait, il nous paraît certain que

l'on trouverait davantage de cas de maladie de Waldenström.

VU

STRASBOURG, le 17 février 1968.

LE PRESIDENT DE THESE

Signé : H.METZGER.

VU ET APPROUVE

STRASBOURG, le 17 février 1968

LE DOYENT DE LA FACULTE DE MEDECINE

Signé : J.CLAVERT

BIBLIOGRAPHIE

- 1) ABRAMS A., COHEN P., MEYER O. : The physical proprieties of a cryoglobulin obtained from lymph nodes and serum of a case of lymphosarcoma. J. Biol. Chem., 181 (1949), p. 237-245.
- 2) ARON E., VARGUES R. : Les macroglobulinémies : étude de 30 cas confirmés par ultracentrifugation. Presse Médicale, 70, 22 (1962), p. 1071-1074.
- 3) ASCENZI A., FABIANI F., LUTENTINI L. : Studio anatomo-patologica di un caso di macroglobulinemia di Waldenström. Haematologica Pavia, 42 (1957), p. 153-178.
- 4) AUBERT L., DETOLLE P., SORS Ch. : Maladie de Waldenström à forme broncho-pulmonaire. J. Franç. Méd. Chir. Thoracique, 16 (1962), p. 709-721.
- 5) AUFDERMAUER A., PULVER W. : Zur Makroglobulinämie Waldenström. Ther. Umsch., 14 (1957), p. 102.
- 6) BASCH A. : A propos de 42 cas de macroglobulinémie de Waldenström. Thèse Médecine, Paris, 1966.
- 7) BASTIN R., PETROVER M., SELIGMANN M., DANON F. : Insuffisance rénale aiguë mortelle compliquant une maladie de Waldenström avec cryoglobulinémie. Bull. Soc. Méd. Hôp. Paris, 118, 3 (1967), p. 259-272.
- 8) BENDA R., MOSSE A. : Sur une forme pulmonaire de la maladie de Waldenström. J. Franç. Méd. Chir. Thoracique, 16, 6 (1962) p. 703-708.
- 9) BERAUD C., GRATADOUR P., BROUSTET A. : Anomalies chromosomiques au niveau des cellules d'un épanchement pleural au cours d'une macroglobulinémie de Waldenström. J. Méd. Bordeaux, 9 (1967), p. 1291-1293.

- 10) BERNARD J., INCHEMAN S., ZARA M., CHRISTOL D. : La dysglobulinémie maligne hémorragipare. Rev. Hémat., 7, 2 (1952), p. 264-295.
- 11) BERNEAUD-KOTZ G., JAHNKE K. : Über einen Fall von ungewöhnlicher Dys- und Paraproteinämie mit auffallenden Augenhintergrundveränderungen (Fundus paraproteinaemicus). Klin. Mbl. Augenheilk., 125 (1954), p. 160-171.
- 12) BERNEAUD-KOTZ G., NOVER A. : Klinische und experimentelle Beobachtungen über Augenveränderungen bei der Makroglobulinämie Waldenström. Klin. Wschr., 35 (1957), p. 472-475.
- 13) BERNIRSCHKE E., BROWNHILL L.E., EBAUCH F.G. : Chromosomal abnormalities in Waldenström's macroglobulinemia. Lancet, I (1962), p. 594.
- 14) BIARD L. : Les manifestations oculaires des dysglobulinémies. Thèse Médecine Lyon, 1959.
- 15) BICHEL J., BING J., HARBOE N. : Another case of hyperglobulinaemia and affection of the central nervous system. Acta Med. Scand., 138, I (1950), p. 1-14.
- 16) BONHOMME Y. : Chylothorax au cours d'une maladie de Waldenström. Thèse Médecine, Paris, 1966.
- 17) BOTHIER F. : La macroglobulinémie essentielle ou maladie de Waldenström. Thèse Médecine, Lyon 1961.
- 18) BOTHIER F., MOREL P., CREYSSEL R., REVOL L., CROIZAT P. : Considérations cliniques et cytologiques à propos de 20 observations de macroglobulinémies. Sang, 31, 5 (1960), p. 405-414.
- 19) BOTTLAENDER G.M. : Les dysglobulinémies hémorragipares. A propos d'un cas de macroglobulinémie de Waldenström. Thèse Médecine, Strasbourg, 1955.
- 20) BOTTURA C., FERRARI S., VEIGA A.A. : Chromosome abnormalities in Waldenström's macroglobulinaemia. Lancet, 7187 (1960), p. 1170.
- 21) BOUSSER J., BOIVIN P. : Macroglobulinémie de Waldenström. A propos de deux nouvelles observations. Rev. Hémat., 12 (1957), p. 100-115.
- 22) BRAUNSTEINER H., FALKNER R., NEUMAYER A., PAKESCH F. : Makromolekulare Kryoglobulinämie. Klin. Wschr., 31/32 (1954), p. 722-726.

- 23) BRAUNSTEINER H., OSWALD E., PAKESCH F., REIMER E. : Lymphoretikulosen mit Makroglobulinämie. Wien. Z. Inn. Med., 37 (1956), p. 349-358.
- 24) BROCARD H., THOYER G., LISSAC J., BOUVIER M., AVRAM J.C. : Maladie de Waldenström à localisation pulmonaire prédominante. Rev. Praticien, 16, 23 (1966), p. 3152.
- 25) BROUSTET M.A. : Cytogénétique. J. Méd. Bordeaux, 9 (1967), p. 1283-1290.
- 26) BROUSTET M.A. : Etude cytogénétique et moléculaire de la macroglobulinémie de Waldenström. Thèse Méd., Bordeaux, 1966.
- 27) BROUSTET M.A., STAEFFEN J., MOULINIER J., HARTMANN L., MORETTI G. : Anomalies chromosomiques dans 18 cas de macroglobulinémie de Waldenström. Presse Médicale, 74, 44 (1966), p. 2286.
- 28) BURKMANN I., SANDKUHLER S., SCHREIBER K. : Über den Gehalt von Makroglobulinen an essentiellen Aminosäuren. Artz. Forsch., 10 (1956), p. 525.
- 29) BURTIN P., HARTMANN L., HEREMANS J., SCHEIDEGGER J.J., WESTENDORF-BOERMA F., WIEME R., WUNDERLY Ch., FAUVERT R., GRABAR P. : Etude immuno-chimique et immuno-électrophorétique des macroglobulinémies. Rev. Franç. Et. Clin. Biol., 2 (1957), p. 161-177.
- 30) CAGIANUT B. : Le syndrome oculaire de la macroglobulinémie. Ann. Oculist., 191 (1958), p. 579-591.
- 31) CAGIANUT B., HOFMAN-EGG L. : Von Graefes's Arch. Ophtal., 153 (1953), p. 391-406.
- 32) CATTAN R., VESIN P., PILSTEIN J. : Macroglobulinémie de Waldenström. Formes frustes et limites. Sang, 31, 5 (1960), p. 455-458.
- 33) CATTAN R., VESIN P., BONNET J.L., HIVET M. : Macroglobulinémie de Waldenström et ulcération gastrique. Presse Médicale, 67 (1959), p. 1068-1071.
- 34) CATTAN R., VESIN P., BODIN M. : Cirrhoses dysprotéïnémiques d'origine inconnue chez la femme. Bull. Soc. Méd. Hôp. Paris, 73 (1957), p. 608-613.
- 35) CHARMOT G., ANDRE L.J. : Essai d'interprétation des macroglobulinémies. Sem. Hôp. Paris, 40 (1964), p. 2779-2782.

- 36) CLEVE H., SCHWICK G. : Immunoélectrophoretische Serum-analyse bei der Makroglobulinämie Waldenström. Z. Naturforsch., 12b (1957) p. 375.
- 37) CORCOS V. : Macroglobulinémie de Waldenström à forme pleurale. Presse Médic., 71 (1963), p. 2083.
- 38) CREYSSEL R., FINE J.M., MOREL P. : Dysprotéinémies à caractère atypique. Bull. Soc. Méd. Hôp. Paris, 32-33 (1958), p. 895-901.
- 39) CREYSSEL R., MOREL P., FAYOLLE J. : Contribution à l'étude de la macroglobulinémie de Waldenström. Path. et Biol., 5 (1957), p. 2060-2075.
- 40) CREYSSEL R., FINE J.M. : Etude immuno-chimique de la macroglobulinémie de Waldenström. Rev. Franç. Et. Clin. Biol., 7 (1962), p. 748.
- 41) DANRIGAL A., RICHIER J.L., CHEVREL M.L., CORMIER M. : Pneumopathies récidivantes et maladie de Waldenström. J. franç. Méd. Chir. Thor., 16, 6 (1962), p. 723-728.
- 42) DEBAY J., LEMAIRE A. : Particularités cliniques, hématologiques et biologiques de deux cas de macroglobulinémie. Sang, 31, 5 (1960), p. 447-453.
- 43) DIET J., SOLIGNAC H., DUCOS D. : Forme angineuse de la maladie de Waldenström. Etude biologique de la paraprotéinémie, des troubles de la coagulation et des anomalies chromosomiques. Presse Médicale, 33 (1967), p. 1701-1702.
- 44) DI GUGLIELMO R., ANTONINI F. : Contribution à la connaissance de la macroglobulinémie de Waldenström. Sang, 26 (1955), p. 249-265.
- 45) DI GUGLIELMO R., RUGGIERI P. : La malattia di Waldenström (reticulosi linfoide disprotidemica). XIV° Congr. Ital. Emat. Rome, 1956, Edizioni e scientifiche, Roma, 1956.
- 46) DREYFUS B., ROCHANT H., SULTAN Cl., TURPIN F. : Les anémies hémolytiques à auto-anticorps. Feuillets Praticien, 275 (1967), p. 723-732.
- 47) DREYFUS B., NENNA A., SAMARQ P.R., FRANÇOIS P. : Etude cytologique de la maladie de Waldenström. Sang, 31, 5 (1960), p. 387-403.
- 48) DUHAMEL G., GUERRAL L. : Un syndrome hématologique difficile à définir : la myélofibrose lymphoïde. Presse Médicale, 74, 12 (1966), p. 585-590.

- 49) DUTCHER T.F., FAHEY J.L. : The histology of the macroglobulinaemia of Waldenström. J. Nat. Cancer. Inst., 22, 5 (1959), p. 887-918.
- 50) FANKHAUSER S., ARNOLD E., SCHAUB F., LAPP R. : Hämolytisches Syndrom und Makroglobulinämie Waldenström. Helv. Med. Acta, 23 (1956), p. 645-648.
- 51) FERGUSSON J., MACKAY I. : Macroglobulinaemia with chromosomal anomaly. Austr. Annals of Med., 12 (1963), p. 197-201.
- 52) FERTAKIS A., BURTIN P. : Etudes immunochimiques sur les macroglobulinémies de Waldenström. Path. Biol., 10 (1962), p. 989.
- 53) FIERE H. : Contribution à l'étude de la macroglobulinémie de Waldenström. (A propos de huit observations). Thèse Médecine, Lyon, 1957.
- 54) FINE J.M., ENNUYER A., HELARY J. : Deux cas de sarcomes avec macroglobulinémie. Nouv. Rev. Franç. Hémat., 4 (1964), p. 375-381.
- 55) FRUHLING L., PORTE A., KEMPF J. : Morphogenèse et fonction sécrétoire du plasmocyte : étude au microscope électronique dans la maladie de Waldenström. C.R. Soc. Biol., 154 (1960), p. 1066-1068.
- 56) FRUHLING G., PORTE A., ROGER S. : La maladie de Waldenström : étude d'un cas en microscopie optique et électronique. Ann. Anat. Path. 5 (1960), p. 508-537.
- 57) GARCIN R., MALLARME J., RONDOT P., ENDTZ L.J. : Forme névritique de la macroglobulinémie de Waldenström. Sang, 31, 5 (1960), p. 441-445.
- 58) GAYRARD P., LALLEMAND M., OLMER J. : Les manifestations pleuro-pulmonaires des leucémies lymphoïdes. Presse Médicale, 73, 45 (1965), p. 2575-2580.
- 59) GERMAN J.L., BIRO C.E., BEARN A.C. : Chromosomal abnormalities in Waldenström's macroglobulinaemia. Lancet, II (1961), p. 48.
- 60) GIROGUY M. : A propos d'un cas de macroglobulinémie de Waldenström. Contribution à l'étude des épanchements séreux des hémopathies. Thèse Médecine, Paris, 1958.
- 61) GRABAR P., BURTIN P. : L'analyse immuno-électrophorétique. Presse Médicale, 63 (1955), p. 804.

- 62) GRIFFET Ph. : Anomalies chromosomiques dans une leucose aiguë de l'adulte de type lymphoblastique. Thèse Médecine, Bordeaux, 1966.
- 63) HAAS W., HOFMANN H., TEICHMANN W. : Zur Nosologie der Makroglobulinämie Waldenström. Z. Klin. Med., 154 (1956), p. 252-273.
- 64) HARDERS H. : Makroglobulinämie Waldenström. Beitrag zur Entstehung der Symptom. Deut. Med. Wschr., 82(1957), p. 71-73.
- 65) HEREMANS J. : Méthodes immuno-électrophorétiques pour le diagnostic des myélomes et des macroglobulinémies. Ann. Path. Biol., 7 (1959), p. 467.
- 66) HULE V., WIEDERMANN D. : Über einen Fall von Makroglobulinämie Waldenström. Folia Haemat., 72, 4 (1954), p. 374-382.
- 67) IMHOF J., VERLOOP M.L., BAARS H.S. : Clinical and hematological investigations in 4 cases of Waldenström's macroglobulinaemia. VI^e Congr. Europ. Hématol., Copenhagen, 1957.
- 68) ISLIKER H. : Zur Chemie der Makroglobulinämie. Helvet. Med. Acta, 25 (1958), p. 41-53.
- 69) IZARN M.P., ROBINET M., EMBERGER J.M. : Analyse immuno-électrophorétique des macroglobulinémies. Soc. Méd. Montpellier (1959).
- 70) JAHNKE K., KANZOW U., SCHOLTAN W. : Zur Diagnose und differentialdiagnose der Makroglobulinämie. Artzl. Wschr., II (1956), p. 25.
- 71) JAHNKE K., SCHOLTAN W., HEINZLER F. : Die Viskosität von Seren isolierten Serumproteinen bei Makroglobulinämien und anderen Dys- und Paraproteinämien. Helvet. Med. Acta, 25 (1958), p. 2-24.
- 72) JAHNKE K., SCHOLTAN W. : Atypische Makroglobulinämien. Ver. deut. Ges. Inn. Med., 61 (1955), p. 312.
- 73) JAHNKE K., SCHOLTAN W. : Klinische Ultrazentrifugenstudien. Z. Ges. Exp. Med., 122 (1953), p. 39.
- 74) JANBON M., BERTRAND A., JANBON F., CABASSOU J. : Les débuts atypiques de la maladie de Waldenström. A propos d'une observation inaugurée par une sténose urétérale. Montpellier Médical, 68, 1-2 (1965), p. 59.

- 75) JIM R.T.S., STEINKAMP R.C. : Macroglobulinemia and its relationship to other paraproteins. J. Lab. Clin. Med., 47 (1956), p. 540.
- 76) KANZOW U. : Die nosologische Stellung der Makroglobulinämie Waldenström. V^o Congr. Soc. Europ. Hématol., Berlin, 1955, Springer Verlag.
- 77) KANZOW U. : Die Makroglobulinämie Waldenström. Klin. Wschr., 32 (1954), p. 154-159.
- 78) KAPPELER R., KREBS A., RIVA G. : Beobachtungen an 16 Fällen von Makroglobulinämie Waldenström. Schw. Med. Wschr., 39/40 (1957), p. 1246-1248.
- 79) KAPPELER R., KREBS A., RIVA G. : Klinik der Makroglobulinämie Waldenström. Beschreibung von 21 Fällen und Übersicht der Literatur in der Makroglobulinämie Waldenström. I vol., Benno Schwabe et Cie, Ed. Basel/Stuttgart, 1958.
- 80) KAPPELER R., KREBS A., RIVA G. : Klinik der Makroglobulinämie Waldenström. Beschreibung von 21 Fällen und Übersicht der Litteratur. Helvet. Med. Acta, 25 (1958), p. 54-101.
- 81) KAPPELER R., KREBS A., RIVA G. : Klinik der Makroglobulinämie Waldenström (Fortsetzung). Helvet. Med. Acta, 25 (1958), p. 101-152.
- 82) KORSTEN H., BERNEAUD-KOTZ G. : Ein frühes Stadium des Fundus Paraprotéinaemicus bei einem Fall von Makroglobulinämie. Klin. Monatbl. Augenheilk., 128 (1956), p. 679.
- 83) LANGLOIS J. : Le lymphocyte P.A.S. positif du sang périphérique dans la maladie de Waldenström. Thèse Médecine, Bordeaux, 1966.
- 84) LAURELL C.B., LAURELL H., WALDENSTROM J. : Glycoproteins in serum from patients with myeloma, macroglobulinaemia, and related conditions. Amer. J. Med., 22 (1957), p. 24-36.
- 85) LAURIN J.G., BEAUREGARD J.M., PROVOST G. : Purpura hyperglobulinémique de Waldenström, comportant la présence de macroglobulines. Un. Med. Can., 86 (1957), p. 174.
- 86) LAURIN J.G., BEAUREGARD J.M., PROVOST G. : Waldenström's purpura hyperglobulinaemica associated with macroglobulins. Can. Med. Ass. J., 76 (1957), p. 296.

- 87) LAYANI E., ASCHENASY A., BENGUI A. : Macroglobulinémie avec lésions du squelette. Dysplasie à la fois lymphoïde et plasmocytoïde de la moelle osseuse. Presse Médicale, 63 (1955), p. 44-46.
- 88) LELBACH W.K. : Ein Beitrag zur Morphologie der Makroglobulinämie Waldenström. Frankfurt. Z. Path., 68 (1957), p. 440.
- 89) LEMAIRE A. : Les lésions cutanées de la maladie de Waldenström. A propos de deux observations. Presse Médicale, 74, 49 (1966), p. 2561.
- 90) LOEPER J., DEBRAY J., LEMAIRE A. : Dysglobulinémie maligne hémorragique à type de réticulo-plasmocyto-sarcomatose. Sang, 31, 5 (1960), p. 459-463.
- 91) LOHR K. : Über zwei Fälle von Makroglobulinämie Waldenström. Artztl. Wschr., 10 (1955), p. 561.
- 92) LONG L. : Macroglobulinaemia. Can. Med. Ass. J., 73 (1955), p. 726.
- 93) MAC FARLANE A.S., DOVEY A., SLACK H.G.B. : An unusual case of hyperglobulinaemia. J. Path. Bact., 64 (1952), p. 335.
- 94) MACKAY I.R., ERIKSEN N., MOTULSKY A.C., VOMILER W. : Cryo and macroglobulinaemia. Amer. J. Med., 20 (1956), p. 564-587.
- 95) MACKAY I.R., TAFI L.I., WOODS E.F. : Clinical features and pathogenesis of macroglobulinaemia. Brit. Med. J., I (1957), p. 561-563.
- 96) MALLARME J., FAUVERT R., HARTMANN L., ORCEL L., BOIVIN P. : Etude cytologique et anatomique de la macroglobulinémie de Waldenström. Presse Médicale, 65 (1957), p. 839.
- 97) MALLARME J., HARTMANN L., BOIVIN P., ORCEL L., FAUVERT R. : La macroglobulinémie de Waldenström. Ann. Rech. Med., 33 (1957), p. 649-675.
- 98) MANDENA E., VAN DER SCHAAF P.C., HUISMAN H.T.J. : Investigations on the aminoacid composition of a macroglobulin and a cryoglobulin. J. Lab. Clin. Med., 45 (1955), p. 261.
- 99) MARTIN N.H., CLOSE H.G. : Macroglobulinaemia. Lancet, 273 (1957), p. 8-12.
- 100) MATHIEU L., PERNOT Cl., METZ J., STREIFF F., RACADOT A. : Macroglobulinémie de Waldenström. Bull. Soc. Med. Hôp. Paris, 73 (1957), p. 538-548.

- 101) MESNIER M.F. : Aspects biochimiques, physico-chimiques, immuno-chimiques de la macroglobulinémie de Waldenström. J. Méd. Bordeaux, 9 (1967), p. 1249-1266.
- 102) MICHON P., LARCAN A., STREIFF F. : Les neuropathies dysglobulinémiques. Rev. Neurol., 100 (1959), p. 27-40.
- 103) MICHON P., LARCAN A., STREIFF F. : Etude clinique de la macroglobulinémie de Waldenström. Sang, 31, 5 (1960), p. 369-386.
- 104) MILHAUD G., GOLDBERG G. : La réaction à l'eau distillée (dite de Sia) dans l'analyse des hyperglobulinémies. Helvet. Med. Acta, 17 (1950), p. 437-443.
- 105) MORETTI G., STAEFFEN J., VEYRET V., BROUSTET A. : Les lymphocytes P.A.S. positifs du sang périphérique dans la maladie de Waldenström. Presse Médicale, 75, 52 (1967), p. 2677-2679.
- 106) MORETTI G. : Colloque sur la maladie de Waldenström. Introduction. J. Méd. Bordeaux, 9 (1967), p. 1245-1248.
- 107) MOUHANA A. : Les macroglobulinémies africaines. Thèse Médecine, Paris, 1961.
- 108) MULLER H. : Über einen Fall von Makroglobulinämie. Munch. Med. Wschr. 96, 9 (1954), p. 221-224.
- 109) OETTGEN H.F., QUITMANN K. : Weitere Untersuchungen zur Morphologie der Makroglobulinämie Waldenström. Frankfurt. Z. Path., 67 (1956), p. 599.
- 110) OLMER J., MONGIN M., MURATORE R., DENIZET D. : Etude de 7 cas personnels de macroglobulinémie de Waldenström. Sang, 31, 5 (1960), p. 415-440.
- 111) OLMER J., MONGIN M., MURATORE R. : Le retentissement hépatique de la macroglobulinémie de Waldenström. Presse Médicale, 65 (1957), p. 524-527.
- 112) OMNES D. : La macroglobulinémie de Waldenström. Etude d'un cas. Thèse Médecine, Paris, 1966.
- 113) OXBROW D. : Waldenström's syndrome or macroglobulinaemia. Proc. Roy. Soc. Med., 50 (1957), p. 402.

- 114) PAUFIQUE M.L., ROYER J. : Manifestations oculaires au cours des macroglobulinémies. J. Méd. Lyon, 39 (1958), p. 525-530.
- 115) PAYAN H., MASSELOT I., MASSELOT R., MESLIER J., MESLIER M. : Macroglobulinémie de Waldenström révélée par un "angor pectoris". Presse Médicale, 74, 37 (1966), p. 1901-1903.
- 116) PENE P. : Maladie de Waldenström à forme osseuse condensante. Bull. Soc. Med. Afr. Noire Lang. Franç., II (1966), p. 100-107.
- 117) PETERMANN M.L., BRAUNSTEINER H. : A cryoglobulin of high sedimentation rate (macroglobulin) from human serum. Arch. Biochem. Biophys., 53 (1964), p. 491.
- 118) PFEIFFER R.A., KOSENOW W., BAUMER A. : Chromosomenuntersuchungen an Blutzellen eines Patienten mit Makroglobulinämie Waldenström. Klin. Wschr., 40 (1962), p. 342-344.
- 119) QATTRIN N., DINI E., PICCOLI P. : On the differential diagnosis and pathogenesis of the purpuras with hypergammaglobulinaemia or macroglobulinaemia. Acta Med. Scand., 156, I (1956), p. 25-38.
- 120) RACLE P. : Syphilis congénitale avec macroglobulinémie. Thèse Médecine; Lyon, 1965.
- 121) RANNOU M.F. : A propos d'un cas de macroglobulinémie de Waldenström avec incidence familiale. Thèse Médecine, Paris, 1966.
- 122) RENARD G., SARAUX M., VERGEZ A. : Les lésions oculaires d'une affection peu connue : la dysglobulinémie maligne hémorragipare. Ophthalmologica, 131 (1956), p. 157-163.
- 123) REVOL L., CREYSSEL R., MOREL P., GAUTHIER : Deux cas de macroglobulinémies de type Waldenström. Lyon Méd., 196 (1956), p. 533-552.
- 124) RONIS M.L. : Otologic manifestations of Waldenström's macroglobulinaemia. Laryngoscope, 76 (1966), p. 513-523.
- 125) ROSE B., KOVACKS L., HANSON S., RICHTER M., GORDON J., GYENES L., SEHON A.H. : Macroglobulinemia : a study of the serum proteins in 4 cases. Trans. Ass. Amer. Phys., 69 (1956), p. 139.
- 126) SANDKUHLER S. : Viskositätsdiagramme von Makroglobulinämien. VI^e Congr. Europ. Soc. Hématol., Copenhague, 1957.

- 127) SANDOR G., WEILL-FAGES J.C. : Un nouveau test de physiopathologie : la fiche réticuloendothéliale. Presse Médicale, 59 (1951), p. 53-54.
- 128) SARIC R., MOREAU F., TIGNOL J. : Neuropathie précédant de loin une maladie de Waldenström. Effet du traitement prolongé par le Melphalan. J. Méd. Bordeaux, 9 (1967), p. 1301-1311.
- 129) SCHAMAUN M. : Zur pathologischen Anatomie der Makroglobulinämie Waldenström. Schweiz. Z. Allg. Path., 17, 1 (1954), p. 24-46.
- 130) SCHAUB F. : Gleichzeitiges Vorkommen von Makroglobulinämie Waldenström und von malignen Tumoren. Schweiz. Med. Wschr., 83, 52 (1953), p. 1256-1257.
- 131) SCHAUB F. : Zum Krankheitsbild und zur differentialdiagnose der Makroglobulinämie Waldenström. Schweiz. Med. Wschr., 82, 36 (1952), p. 890-895.
- 132) SCHEIDEGGER J.J., WEBER R., HASSIG A. : Zur Antigenstruktur der Makroglobuline beim Morbus Waldenström. Helvet. Med. Acta, 25 (1958), p. 25-40.
- 133) SCHMIDT J.R., CALDWELL J.R., BABINSKI D.H. : Hypertension and retinopathy in Waldenström's macroglobulinaemia. Ann. Int. Med., 63 (1965), p. 842-850.
- 134) SCHOLTAN W., JAHNKE K. : Ultrazentrifugenuntersuchungen an Serum und Harnproteinen. Ver. Deut. Ges. Inn. Med., 58 (1952), p. 371.
- 135) SCHRAGE W., BOHLE E., BRUCH H. : Ein Beitrag zur Kenntnis der Kryoglobuline. Klin. Wschr., 34 (1956), p. 695.
- 136) SCHULTEN H., KANZOW U. : Makroglobulinämie. Folia Hemat., I (1956), p. 49.
- 137) SCHUR P.H., APPEL L. : Waldenström's macroglobulinaemia with pleural effusion. New York J. Med., 61 (1961), p. 2431-2439.
- 138) SELIGMANN M., BADIN J. : Bêta-2-macroglobulinémie familiale. Rev. Franç. Et. Clin. Biol., 7 (1962), p. 1107-1111.
- 139) SELIGMANN M., DANON F., FINE J.M. : Immunological studies in familial bêta-2-macroglobulinaemia. Proc. Soc. Exp. Biol. Med., 114 (1963), p. 482-486.

- 140) SELIGMANN M. : Genetic predispositions to Waldenström's macroglobulinaemia. Acta Med. Scand., 179, suppl., 445 (1966), p. 140.
- 141) STEINER Ch., LEVY J.-G., HEITZ R. : Macroglobulinémie de Waldenström. Bull. Soc. Ophtal. France, 5-6 (1961), Séance 26 février 1961.
- 142) STOECKEL E. : Sur la morphologie fine de quelques réticulopathies localisées ou généralisées. Thèse Médecine, Strasbourg, 1962.
- 143) STOECKEL E., LEVY J.G., PORTE A., KEMPF J. : Sur l'aspect ultrastructural de la moelle osseuse dans la maladie de Waldenström. Strasbourg Méd., 16 (1965), p. 262-266.
- 144) STRAUSS I., BIRO I., KALDOR I. : Ein Fall von Makroglobulinämie mit vorübergehend reversiblen Symptomen. Arch. Klin. Exp. Derm. 220 (1964), p. 96-104.
- 145) SURMANN : Sogennante atypische Makroglobulinämie. Münch. Med. Wschr., 97 (1955), p. 1446-1447.
- 146) TAPIE J., MONNIER J., ANDRE J., BOURSE R. : Dermate purpurique et pigmentée symptomatique d'une dysprotéinémie (Maladie de Waldenström). Bull. Soc. Franç. Derm. Syph., 4 (1959), p.527-528.
- 147) THOMAS C., CORDIER J., LARCAN A., STREIFF F. : Manifestations ophtalmologiques au cours de la macroglobulinémie de Waldenström. Le fond d'oeil dysprotéinémique. Arch. Ophtalmol., 19 (1959), p. 609-619.
- 148) TISCHENDORF W., HARTMANN F. : Makroglobulinämie Waldenström mit gleichzeitiger Hyperplasie der Gewebsmastzellen. Acta Haemat. 4, 6 (1950), p. 374-383.
- 149) UNDRITZ E. : Der Knochenmarkbefund bei der Makroglobulinämie Waldenström. Schweiz. Med. Wschr., 87 (1957), p. 1431-1434.
- 150) VEYRET V., LANGLOIS J. : Anatomie pathologique et cytologie de la maladie de Waldenström. J. Méd. Bordeaux, 9 (1967), p. 1267-1271.
- 151) VIGNALOU J., MALLARME J. : Macroglobulinémie de Waldenström avec syndrome neurologique. Bull. Soc. Med. Hôp. Paris, 74, 4 (1958), p. 498-502.
- 152) VITAL Cl., LE PENNEC J.J., DUVERT M. : Pathologie des neuropathies périphériques de la maladie de Waldenström. J. Méd. Bordeaux, 9 (1967), p. 1273-1281.

- 153) WALDENSTROM J. : A survey is given of the present state of our knowledge of macroglobulinaemia. VI^o Congr. Soc. Europ. Hématol. Copenhagen, 1957.
- 154) WALDENSTROM J. : Abnormal proteins in myeloma. Adv. Int. Med., 5 (1952), p. 398-440.
- 155) WALDENSTROM J. : Sur les dysprotéïnémies. Exp. Ann. Bioch. Med., 19 (1957), p. 45-52.
- 156) WALDENSTROM J. : Zwei interessante Syndrome mit Hyperglobulinämie. Schweiz. Med. Wschr., 78 (1948), p. 927-928.
- 157) WALDENSTROM J. : Incipient myelomatosis or essential hyperglobulinemia with fibrinogenopenia. A new syndrome ? Acta Med. Scand. 117 (1944), p. 216-247.
- 158) WANNER J., SIEBENMANN R. : Über eine subakut verlaufende osteolytische Form der Makroglobulinämie Waldenström mit Plasmazellenleukämie. Schweiz. Med. Wschr., 87 (1957), p. 1243-1246.
- 159) WASSERMAN L.R., GELIN G., LEE S. : Aspects cliniques et morphologiques de la macroglobulinémie de Waldenström (A propos de 10 observations inédites). Sang, 29 (1958), p. 633-665.
- 160) WILDE H., HITZELBERGER A. : Macroglobulinemia ; clinical features and differential diagnosis. Blood, 9, 9 (1954), p. 875-880.
- 161) WUHRMANN F. : Einige aktuelle klinische Probleme über die Serumglobuline. Schweiz. Med. Wschr., 82, 38 (1952), p. 937-940.
- 162) WUHRMANN F. : Dysproteinämie und Neoplasma. Schweiz. Z. Path. Bakt., 10 (1947), p. 202-273.
- 163) WUHRMANN F. : Über das Coma Paraproteinaemicum bei Myelomen und Makroglobulinämien. Schweiz. Med. Wschr., 86 (1956), p. 623-624.
- 164) WUNDERLY Ch., WUHRMANN F. : Zu der Bausteinanalyse atypischer Plasmaproteine. Exp. Int. Surg., 12, I (1954), p. 171-178.
- 165) ZOLLINGER H.U. : Die pathologische Anatomie der Makroglobulinämie Waldenström. Helvet. Med. Acta, 25, 2 (1958), p. 153-183.

TABLE DES MATIERES

	<u>Pages</u>
INTRODUCTION	1
- Les premières publications de Waldenström	1
- Etat actuel de la question	3
- Définition proposée	3
- Objet de la présente étude	4
CHAPITRE I : ETIOLOGIE ET SIGNES CLINIQUES	5
A) Etiologie	5
B) Les signes cliniques	5
a) Les débuts	6
b) La période d'état	6
c) L'évolution	15
C) Conclusion	16
CHAPITRE II : EXAMENS COMPLEMENTAIRES	18
A) Diagnostic biologique	18
B) Cyto-hématologie	24
C) Eléments de cyto-génétique	29
D) Conclusion	31
CHAPITRE III : LES CINQ OBSERVATIONS DE L'HOPITAL DE HAGUENAU	32
1° observation	32
2° observation	42
3° observation	46
4° observation	52
5° observation	54
Conclusion	61
CHAPITRE IV : CLASSIFICATION DES FORMES CLINIQUES	63
A) Formes évolutives	63
B) Formes symptomatiques	63
C) Formes associées	65
D) Formes familiales	66

	<u>Pages</u>
CHAPITRE V : SCHEMATISATION DES SIGNES CLINIQUES ET BIOLOGIQUES PORTANT SUR 100 OBSERVATIONS DE MALADIE DE WALDENSTROM	67
Tableau n° 1	69
Tableau n° 2	70
Tableau n° 3	71
Conclusion	72
CHAPITRE VI : DIAGNOSTIC DIFFERENTIEL	73
A) Les macroglobulinémies secondaires	73
B) Les autres affections voisines	75
CONCLUSION GENERALE	78
BIBLIOGRAPHIE	80

